

Aus dem Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie,
Reproduktionsmedizin und Osteologie
der Klinik für
Gynäkologie und Geburtshilfe
des Fachbereiches Medizin
Leiter: Prof. Dr. med. Peyman Hadji
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

„Veränderung der Messergebnisse der
quantitativen Ultraschallsonometrie (QUS) am Os calcaneus
im Verlaufe der Schwangerschaft“

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von
Birgit Renate Lieselotte Hahn
aus
Marburg an der Lahn

Marburg 2016

angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am 16.12.2016

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Peyman Hadji

Korreferent: Prof. Dr. med. Armin Heufelder

2. Korreferent: Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann

Inhaltsverzeichnis	Seite	3
1 Einleitung		6
1.1	Hintergrund	6
1.2	Knochenstoffwechsel	7
1.2.1	Grundlagen der Physiologie des Knochenstoffwechsels	7
1.2.2	hormonelle Regulation des Knochenmetabolismus	8
1.2.2.1	Kalzium-Stoffwechsel	9
1.2.3	Veränderungen und Besonderheiten des Knochenstoffwechsels in der Schwangerschaft	10
1.2.3.1	hormonelle Veränderung in der Schwangerschaft	10
1.2.3.2	Vitamin D- und Kalziumstoffwechsel in der Schwangerschaft	11
1.2.4	Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft	12
1.3	Osteoporose	13
1.3.1	DVO-SIII-Leitlinie Osteoporose	13
1.3.2	Definition der Osteoporose	13
1.3.3	Diagnostische Messverfahren der Osteoporose	15
1.3.3.1	Duale Röntgen-Absorptiometrie (dual-x-ray, DXA)	15
1.3.3.2	Quantitative Computertomographie	16
1.3.3.3	Quantitative Ultrasonometrie (QUS)	16
1.3.4	Faktoren	17
1.3.4.1	postmenopausale Osteoporose	17
1.3.4.2	prämenopausale Osteoporose	17
1.3.4.3	schwangerschaftsassozierte Osteoporose	18
1.4	Fragestellung und Ziel der Arbeit	19
1.5	ethische Evaluation der Messmethode bei Schwangeren	20
2 Material und Methoden		20
2.1	Material	20

2.1.1	Probandinnenkollektiv	20
2.1.2	Messplan	21
2.1.3	biometrische Daten	21
2.1.4	Fragebogen	22
2.1.5	Messinstrument – Ultraschallgerät	24
2.2	Methoden	24
2.2.1	physikalische Grundlagen der Messtechnik und Begrifflichkeiten	24
2.2.1.1	Quantitative Ultrasonometrie (QUS)	24
2.2.1.2	Leitungsgeschwindigkeit des Ultraschalles Speed of Sound (SOS)	24
2.2.1.3	Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA)	25
2.2.1.4	Steifigkeitsindex (SI)	25
2.2.1.5	T-Score	25
2.2.1.6	Z-Score	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Datenqualitätsprüfung	26
3.2	Eingrenzung der Messzeitpunkte und Toleranzgrenzen	26
3.2.1	Messzeitpunkte relativ zum letzten Menstruations- zeitpunkt und der Entbindung	26
3.3	Verteilung der Basisdaten der Probandinnen	31
3.4	Demographische und sozioökonomische Charakteri- stika der Probandinnen	34
3.4.1	Schwangerschaften und Geburten	34
3.4.2	Gesamstillzeit vor der aktuellen Schwangerschaft	34
3.4.3	Fehlgeburten und Aborte	36
3.4.4	Zyklusunregelmäßigkeiten	37
3.4.5	hormonelle Kontrazeption	37
3.4.6	Fertilitätsbehandlung	38
3.4.7	eigene oder familiäre Erkrankungen	38
3.4.8	Sportliche Betätigung	41

3.4.9	Eigene oder familiäre Osteoporose-Anamnese	41
3.4.10	Berufliche Tätigkeit	42
3.4.11	körperliche Bewegung	44
3.4.12	Ernährungsgewohnheiten, Alkoholgebrauch und Nikotin als Faktoren	44
3.5	Veränderungen der sonographischen Messparameter für die Risikoabschätzung für Knochenfrakturen im Verlauf und einflussnehmende Faktoren	46
3.5.1	Ultraschallmesswerte nach Messzeitpunkten (3 Gruppen)	51
3.5.2	Einfluss vorausgegangener Schwangerschaft auf den Verlauf der Ultraschallmesswerte	52
3.5.3	Osteoporose in Verwandtschaft und Verlauf der Ultraschallmesswerte	54
3.5.4	Einfluss von Sport auf den Verlauf der Ultraschall- messwerte	55
3.5.5	Body-Mass-Index (BMI) und Verlauf der Ultraschall- messwerte	58
3.5.6	Alter und Verlauf der Ultraschallmesswerte	58
4	Diskussion	61
5	Zusammenfassung	64
5.1	Zusammenfassung	64
5.2	Summary	64
6	Literaturverzeichnis	65
7	Verzeichnis der Tabellen	92
8	Verzeichnis der Abbildungen	93
9	Verzeichnis der Abkürzungen	94
10	Verzeichnis akademischer Lehrer	96
11	Hinweis auf Veröffentlichung	96
12	Ehrenwörtliche Erklärung	97
13	Lebenslauf	98
14	Danksagung	100

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Entwicklung der Bevölkerung lässt aktuellen Prognosen zufolge für das Jahr 2030 einen Anteil der über 65-jährigen in Deutschland von 29% erwarten (119b).

Unter den zehn weltweit am häufigsten auftretenden Erkrankungen findet sich Osteoporose (73, 99,113,135,143) - nicht selten mit weit reichenden Folgen.

Nicht nur die Bedeutung der Osteoporose für den immer älter werdenden Menschen selbst gewinnt dabei mehr an Gewicht, auch die sozioökonomische gesamtgesellschaftliche Relevanz der Osteoporose hinsichtlich des zu erwartenden Pflegebedarfes und der Kosten bekommen dabei einen hohen Stellenwert (52a,57,86a, 117a,119b).

In typischer Weise verursacht die Osteoporose Frakturen der Wirbelsäule und der Hüfte, hier im Besonderen Brüche des Oberschenkelhalses (73,116). Dies bedeutet fast immer nicht nur eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität für betroffene Patienten (92,105,113), sondern resultiert auch in einer erheblichen sozioökonomischen Belastung für das Gesundheitswesen (57,113,116) durch zunehmende Steigerung der Kosten und Personalaufwand für Langzeit-Pflege und andere Folgen der Erkrankung, insbesondere auch im Hinblick auf die zu erwartende Veränderung der Bevölkerungspyramide der westlichen europäischen Hemisphäre mit drohender Überalterung der Gesellschaft und fehlenden personellen Ressourcen im Pflegebereich (57,113,116).

Eine der bekanntesten Ursachen für die Entmineralisierung an der Knochensubstanz und den Verlust der Knochenstruktur bei erhöhter Knochenumbaurate ist im Östrogendefizit postmenopausaler Frauen zu sehen (39,113,139) mit einer Prävalenz von 7% bei 55-jährigen Frauen, und steigt auf etwa 19% zum Beginn der achten Lebensdekade (36,113); diese repräsentiert damit die am stärksten betroffenen Gruppe der Bevölkerung (43,46,47,48,52).

Dem Erkennen möglicher weiterer Ursachen der Erkrankung, anamnestischer Faktoren, die möglicherweise ein späteres Auftreten der Osteoporose begünstigen oder

in kausalem Zusammenhang damit stehen könnten und deren rechtzeitige Beeinflussung könnte somit zukünftig eine zentrale Bedeutung in der Abmilderung der Folgen der Osteoporose zukommen.

1.2 Knochenstoffwechsel

1.2.1 Grundlagen der Physiologie des Knochenstoffwechsels

Das menschliche Knochenskelett besteht aus 206 Einzelknochen (113,140), dies entspricht ungefähr 10-15% des Körpergewichtes eines Erwachsenen (113,140). Die Substanz des Knochens beträgt dabei nur etwa 20% des Knochenvolumens. Etwa 80% des Knochens entfällt auf die Kortikalis, der restliche Teil wird durch den spongiösen Knochen gebildet (140). Der restliche Anteil wird durch Knochenmark, Nerven, interstitiellem Gewebe, Bindegewebe und Knorpel gebildet (113). Unlösliches Kalziumphosphat, das Hydroxylapatit, ist wichtigster mineralischer Bestandteil des Knochens (113,139a). Die Matrix des Knochens besteht zu ca. 70% aus diesem Komplex, im weiteren zu 20% aus organischen Bestandteilen wie Typ-1-Kollagen, Proteoglykanen, Osteocalcin und Osteonectin als extrazellulärer Matrix, in die die Hydroxylapatite eingelagert werden (113,139a). Entscheidend für die Festigkeit und Belastbarkeit eines Knochens ist dabei sein Gehalt an Kalzium-Salzen (113,139a). Der Aufbau jedes Knochens wurde im Laufe der Evolution optimiert hinsichtlich seines Gewichtes und seiner Belastbarkeit (140,113b). In der als Kortikalis bezeichneten dichteren Knochenrindenschicht verlaufen als Osteone bezeichnete, in Längsrichtung des Knochens parallel um einen Zentralkanal, dem Havers'schen Kanal, angeordnete Knochenzylinder. Dazwischen liegen sogenannte Schaltlamellen und unterhalb der Knochenhaut, des Periostes, Generallamellen (113,139a).

Im Laufe der Entwicklung entsteht der größte Knochenanteil aus Knorpelgewebe, der enchondralen indirekten Ossifikation, einige wenige Knochen, die Schädeldecke, Schlüsselbein und Kieferknochen, entwickeln sich direkt -desmal- aus einer fibrösen Matrix (140). Die enchondrale Ossifikation, die das vormodellierte Knorpelgewebe ersetzt, betrifft den epiphysalen Anteil langer Röhrenknochen, perichondrale Knochenbildung betrifft die Diaphyse des Knochens. Das Längenwachstum des

Knochens ist im Bereich der Epiphyse lokalisiert und bei Frauen zwischen dem 18. und 20. Lebensjahr abgeschlossen, bei Männern zwischen dem 20. und 22. Lebensjahr. Der Umfang, die Dicke eines Knochens, nimmt an der Diaphyse zu (113,140).

Der Knochenstoffwechsel unterliegt ständigem Auf- und Abbau, der als Remodelling bezeichneten Umbauaktivität, die in der Lage ist, Knochenfrakturen zu reparieren, das CA^+ -Gleichgewicht zu stabilisieren, Knochengewebe zu ersetzen und das Knochengewebe veränderten mechanischen Belastungen anzupassen (6,7,140).

Diese Knochenremodellierung wird bewirkt durch zwei Zellarten mesenchymaler Herkunft, den sogenannten Osteoblasten und Osteoklasten. Der Osteoblast produziert Knochenbausteine, das Osteoid, in eine Matrix werden dabei Hydroxylapatite eingelagert, wodurch feste Knochensubstanz entsteht (113,113b,139b,140). Osteoklasten entwickeln sich aus monozytären Makrophagen zu mehrkernigen Riesenzellen. Diese bewegen sich amöbenähnlich, bilden an der Oberfläche des Knochens Lakunen, indem sie Knochensubstanz phagozytär ab- und umbauen. Zytokine steuern hierbei das Zusammenspiel von Osteoblasten, von denen ca. 100 nötig sind, um die Aktivität eines Osteoklasten auszugleichen (113,113a, 139b,140). Während des gesamten Lebens findet Knochenumbau statt, wobei der Umbau der kompakten Kortikalis des Knochens etwa die doppelte Zeit des Remodellings der Spongiosa benötigt, daher wird der Verlust an Knochenmasse am ehesten im Bereich der Spongiosa deutlich (6,113, 139), biomechanische Druck- oder Zugbelastung als Reiz sowie hormonelle regulatorische Prozesse nehmen hier Einfluss (113, 139, 140).

1.2.2 Hormonelle Regulation des Knochenmetabolismus

Eine der wichtigen Aufgaben des Knochenmetabolismus ist es, den Knochen entsprechend der Aktivität der Muskulatur und der auf ihn einwirkenden Belastung anzupassen. Eine weitere Aufgabe besteht in der Erhaltung der Kalziumhomöostase (140).

1.2.2.1 Kalzium-Stoffwechsel

Im menschlichen Organismus dient der Knochen neben der Aufgabe der mechanischen Stabilität als Kalzium-Speicher, der Knochenstoffwechsel damit der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes der Kalziumkonzentration, die für eine Reihe von Zellfunktionen essentiell ist. Eine auch nur geringfügige Störung des Serumkalziumspiegels (Normbereich 2,1-2,6 mmol/l) muss vermieden werden, sogenannte kalziotrope Hormone, Parathormon (PTH), 1,25 Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D3) und Calcitonin steuern hierbei die regulativen Prozesse des Kalziumgleichgewichtes, wie Kalziumresorption aus dem Darm, dem Skelett und die renale Ausscheidung (16a, 140). Parathormon (PTH) wird in den Nebenschilddrüsen gebildet, bei sinkendem CA-Spiegel im Blut verstärkt sich die Ausschüttung. Es hemmt die renale Kalziurie, fördert gleichzeitig die renale Eliminierung von Phosphat. Niedrigere Phosphatwerte haben eine Erhöhung der Kalziumkonzentration zur Folge. Parathormon bewirkt über die Aktivierung von 1α -Hydroxylase Bildung von renalem Calcitriol, aus dem Knochen wird durch erhöhten Knochenumbau vermehrt Kalzium mobilisiert (113,139a). In Leber und Niere wird Vitamin D aus der Nahrung zu Calcitriol hydroxyliert, welches außerdem die Kalziumresorption aus dem Darm fördert. Eine weitere wichtige Bedeutung im Ca-Gleichgewicht kommt dem in den C-Zellen der Schilddrüse gebildeten Calcitonin zu. Eine Erhöhung des CA-Spiegels steigert die Bildung von Calcitonin, welches die Aktivität der Osteoklasten hemmt und somit den Kalziumeinbau in den Knochen fördert (113,139a).

Desweiteren bewirken Somatotropin (STH), Glukocortikoide und Schilddrüsenhormone Knochenaufbau, weiterhin sind die Vitamine K, C, B6, B12 und A an der Regulation der Kalziumresorption, des Kalziumeinbaues und des Kollagenstoffwechsels beteiligt (6, 16a,140).

Ab der Pubertät bewirken Sexualhormone -Testosteron beim Mann, 17β -Estradiol im weiblichen Knochenskelett- die geschlechtsspezifische Differenzierung, wobei letzteres den Epiphysenschluss und die Tätigkeit der Osteoblasten fördert (6,113, 139).

Ist das Längenwachstum abgeschlossen, bestimmen unter anderem neben hormonellen Einflüssen weitere Faktoren wie Kalzium- und Vitamin D-Stoffwechsel, genetische Disposition und Lebensgewohnheiten das Erreichen der maximalen Knochendichte mit ca. 20-30 Jahren (140). Es folgt dann eine Phase weitgehender Stabilität der Knochenmasse, obwohl während der gesamten Zeit das Skelett der Knochenumbaueregulation unterworfen bleibt. Mit dem Eintritt in die Menopause und dem damit verbundenen Abfall des Estradiolspiegels nimmt der weibliche Organismus rasch an Knochenmasse ab, bedingt durch den als „high turnover“ bezeichneten beschleunigten Remodellingprozess mit verstärkter Osteoklastenaktivität an der Knochenoberfläche (140).

1.2.3 Veränderungen und Besonderheiten des Knochenstoffwechsels in der Schwangerschaft

1.2.3.1 hormonelle Veränderung in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft erfordert umfangreiche Anpassungsvorgänge des mütterlichen Organismus, um den kindlichen Bedürfnissen während der Entwicklung und im Hinblick auf die Geburt Rechnung zu tragen. Mit der Einpflanzung der Blastozyste, der Bildung der fetoplazentaren Einheit, kommt es zu einer deutlichen Umstellung verschiedener Hormone, im Besonderen des Östrogens und Progesterons. Letzteres dient dem Umbau des Endometriums zur schwangerschaftstypischen Dezidua und deren Erhaltung bis zur Entwicklung der Plazenta. Im Laufe des ersten Schwangerschaftstrimenons sezerniert der Gelbkörper, das Corpus luteum, in den ersten Wochen 17β -Estradiol, Progesteron und 17α -OH Progesteron unter Einfluss von rasch ansteigendem humanem Choriongonadotropin β -hCG. Mit der Entwicklung der Plazenta kommt es während der gesamten Schwangerschaft bis kurz vor der Entbindung zur steigenden Sekretion von humanem Plazentalaktogen hPL, welches verantwortlich ist für die Entwicklung der Brustdrüse, das aus der Adenohypophyse stammende Hormon Prolaktin reguliert dort die Laktation.

Die Erhöhung des mütterlichen Herzminutenvolumens, des Sauerstoffverbrauches, des Plasmavolumens und die Verminderung des arteriellen Mitteldruckes sind unter anderem Adaptationsprozesse des mütterlichen Organismus an die Schwanger-

schaft, ebenso der Anstieg der Erythro- und Leukozytenzahl, der Abfall des Serum-eisens, Eisenmangelanämie, Hämodilution und erhöhte Thromboseneigung. In der Niere ist eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate und erhöhter renaler Blutfluss von Bedeutung (10,113,140).

1.2.3.2 Vitamin D und Kalziumstoffwechsel in der Schwangerschaft

Im Verlaufe der Schwangerschaft kommt es zu einem Transfer von ca. 30 Gramm Kalzium von der Mutter zum Feten (33a,113,124,130a,140), im weit überwiegenden Teil davon während des dritten Trimenons, während dessen der mütterliche erhöhte Kalziumbedarf zur Erhaltung der Homöostase durch eine Reihe von physiologischen Veränderungen sichergestellt werden muss. Dazu dient eine gesteigerte Kalziumabsorption im Duodenum und proximalen Jejunum schon in der frühen Phase der Schwangerschaft sowie eine gesteigerte Kalziummobilisation aus dem Knochen (78,83,124,140). Kovacz konnte 1997 einige Thesen, die eine Verdopplung des 1,25-dihydroxy-Vitamin D-Spiegels zur Steuerung dieser Vorgänge postulierten, durch entsprechende Messungen untermauern (87,113,140). Hierbei ist neben einer gesteigerten renalen Produktion auch eine erhöhte 1α -Hydroxylase-Aktivität in der Plazenta wirksam (27a,87,134a), daher resultiert eine erhöhte Bildung von Calcitriol durch Hydroxylierung in der Niere, erhöhte Calcitriolspiegel führen wiederum zur verstärkten Kalziummobilisation aus dem Knochen. Während der Schwangerschaft kommt es im Besonderen zu einer erhöhten Kalziurie (27, 134a) aufgrund einer dann physiologisch erhöhten glomerulären Filtrationsrate (12,113), dennoch sind gleichzeitig normale bis erniedrigte Parathormonspiegel im Blut zu messen (9,113,113a,131a,134b). Man muss daher davon ausgehen, dass der schwangere Organismus sich anderer regulativer Mechanismen bedient als der nicht-schwangere (124), möglicherweise spielt hier der erhöhte Östrogenspiegel Schwangerer eine Rolle (140). Eine wichtige Bedeutung bei der Aktivierung des Parathormones in der Schwangerschaft kommt dem Parathormon-related Peptid PTHrP zu, welches in der Plazenta (15) und den fetalen Parathyreoiden (1a) gebildet wird und den materno-fetalen Kalziumtransfer reguliert (113,119a). Die molekulare Struktur des PTHrP ist der des PTH ähnlich und konkurriert mit ihm um die glei-

chen Rezeptoren in Niere und Knochen. Als wahrscheinlich gilt die Beteiligung des aktiven PTHrP im mütterlichen Organismus an der Erhöhung des Vitamin D-Serumspiegels im Blut sowie der Suppression des PTH (87).

Insgesamt erweist sich die Interpretation der Ergebnisse mehrerer an Menschen durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich der Parameter für Knochenumbau im Blut, sogenannten Knochenmarkerstudien, aufgrund uneinheitlicher Untersuchungsbedingungen als schwierig (100). Man kann bei vorsichtiger Einschätzung der Datenlage davon ausgehen, dass bereits ab der 10. Schwangerschaftswoche ein gesteigerter maternaler Knochenstoffwechsel zu verzeichnen ist (87,88,89,125,140).

1.2.4 Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft

Die Ergebnisse einiger Langzeitstudien belegen einen Verlust von etwa 5% Knochenmasse an der Wirbelsäule einer werdenden Mutter im Verlaufe einer Schwangerschaft (12,81,86,98,100). Es liegt eine Reihe von Studien vor, die in ultrasonometrischen Messungen einen linearen Abfall von Messwerten für SOS und BUA während aller drei Trimenen der Schwangerschaft aufzeigen (61,75a,112a,113,126a,130b,138). Als Zeichen eines gesteigerten Knochenumbaus waren die Parameter des Knochenaufbaues und der Knochresorption im dritten Trimenon erhöht (62,138). Eine Korrelation von initial niedriger Knochendichte mit geringerem Knochenmineralsalzverlust und Zunahme des Körperfettes konnte von To et al. nachgewiesen werden (128). Sowers sah im jungen Alter einer Schwangeren zu einem Zeitpunkt, wo die maximale Knochenmasse noch nicht erreicht war, in Nulliparität und relativ hoher Knochendichte zu Schwangerschaftsbeginn Faktoren, die einen Knochendichteabfall während der Schwangerschaft begünstigen (113,126a).

1.3 Osteoporose

1.3.1 DVO-SIII-Leitlinie Osteoporose

Die nachfolgenden Erläuterungen stützen sich auf die 2014 aktualisierte S-III-Richtlinie des Dachverbandes Osteologie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter, genauer bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen (143). Die Empfehlungen sollen Versorgungsabläufe optimieren, Frakturinzidenzen reduzieren und die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Patienten mit Frakturen erhalten und verbessern. Wenngleich diese Leitlinie explizit nicht für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen und Männer bis zum 60. Lebensjahr gilt und zur adäquaten Therapie dieser Sonderformen auf die Veröffentlichungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen wird (143), sind in ihr doch grundlegende, wesentliche Kriterien der Ursachen, Untersuchungsverfahren und therapeutischen Konzepte zu finden, die auch dort zur Anwendung kommen.

1.3.2 Definition der Osteoporose

1994 wurde von der WHO Osteoporose definiert als eine systemische Erkrankung des Skelettes, die mit einer niedrigen Knochenmasse (BMD) und einer verminderten Knochenqualität, verursacht durch eine gestörte Feinstruktur durch Rarefizierung der Knochentrabekel des Knochens einhergeht. Dies hat eine gesteigerte Brüchigkeit des Knochens und ein erhöhtes Frakturrisiko zur Folge (22,44,79a,99,113,143). Sie gehört zu den zehn häufigsten Erkrankungen weltweit (73,79a, 99,113,135,143).

Der operationalen Definition der Osteoporose durch die WHO liegt die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual-energy-x-ray-absorptiometry, DXA) als Untersuchungs- und Messmethode zugrunde (79a,99,143).

Der hierbei bezeichnete T-Score (T-Wert) stellt dabei die durch DXA gefundenen Messergebnisse bei Frauen in ein statistisches Verhältnis mit den zuvor erhobenen Werten eines Kollektives junger gesunder 20- bis 29-jähriger Frauen (79a,99,143).

Für Männer beziehen sich die äquivalenten T-Score-Werte auf ein männliches Referenzkollektiv (143).

Der festgelegte Grenzwert, um die Kriterien des Vorliegens einer Osteoporose zu erfüllen, liegt bei einem Absinken des T-Scores unter Werte ≤ -2.5 Standard-Abweichung, wobei ein solcher Befund mit gleichzeitigem Vorliegen einer Fraktur als manifeste Osteoporose bezeichnet wird (55,113,135,143). Befunde mit Werten des T-Scores zwischen -2,5 bis -1 werden als Osteopenie bezeichnet, Werte für T-Score > -1 werden als Normalbefunde eingestuft (55,79,113,143).

Im Unterschied zum T-Score, der den erhobenen Messwert mit Normalwerten junger gesunder Menschen vergleicht, bezieht sich der als Z-Score (Z-Wert) gemessene Wert auf Befunde knochengesunder gleichaltriger Männer und Frauen (55,79,113), wobei ein Z-Score über -1 als normal gilt.

Die DVO-SIII-Richtlinien befassen sich neben der Definition der Osteoporose mit der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung und ihrer Folgen. In der klinischen Beurteilung werden allgemeine Risiken wie Lebensalter, Geschlecht, Lebensgewohnheiten sowie Mineralstoffmangel differenziert, individuelle Risiken durch spezielle Grunderkrankungen (u.a. M.Cushing, primärer Hyperparathyreoidismus, Diabetes mellitus Typ I und II, rheumatoide Arthritis) sowie Frakturrisiken durch medikamentöse Einwirkung (u.a. hormonablative Therapien, Aromatasehemmer, Glukokortikoi-de, Protonenpumpenhemmer, Antidepressiva und Schleifendiuretika) diskutiert (143). Verschiedene messtechnische Verfahren mit unterschiedlichen Messansätzen werden beschrieben (DXA-Messung, quantitative Ultraschallverfahren, verschiedene CT-Verfahren) sowie ein Ausblick auf die Interpretationsmöglichkeit von Messergebnissen der einzelnen Verfahren im Hinblick auf das Frakturrisiko gegeben (143).

Zur Abschätzung des individuellen absoluten Frakturrisikos werden verschiedene Scores und Risikomodelle erwähnt.

Des Weiteren wurde ein „Fracture Risk Assessment-Tool“ (FRAX) entwickelt, der als Algorithmus unter anderem klinische Faktoren und einen Hüft-DXA-Scan einbezieht, um das individuelle Risiko eines Patienten, innerhalb der nächsten Jahre eine osteoporose-bedingte Fraktur zu erleiden, zu evaluieren (55). In den DVO-Richtlinien werden Empfehlungen zur generellen Osteoporose- und Frakturprophy-

laxe gegeben, Indikationen und alters- und geschlechtsbezogene Basisdiagnostik genannt sowie Möglichkeiten und Ansätze zur Therapie und deren Dauer beschrieben (143).

1.3.3 Diagnostische Messverfahren der Osteoporose

Mehrere epidemiologische Studien zeigten einen Zusammenhang für Knochendichteverlust mit einer Erhöhung des Knochen-Frakturrisikos unabhängig von der Ausgangsknochendichte (143).

Die Diagnostik der Osteoporose bedient sich mehrerer Messverfahren, deren Ergebnisse eine Korrelation mit der Knochendichte und damit dem relativen Frakturrisiko zulassen (143). Die Erhebung eines Messwertes muss dabei, unabhängig vom angewandten Messverfahren, immer im Hinblick auf das klinische Gesamtbild stehen, ein erniedrigter Wert lässt keinen direkten diagnostischen Schluss zu (113, 143).

1.3.3.1 Duale Röntgen-Absorptiometrie (dual-x-ray-absorptiometry, DXA)

Als weltweit etabliertes Verfahren zur Messung des relativen Frakturrisikos gilt die Duale-Röntgen-Absorptiometrie (dual-x-ray-absorptiometry, DXA), wobei Messungen an Wirbelsäule, Femurhals, Os calcaneus (Fersenbein) oder am Ganzkörper als Messorte am häufigsten sind (13, 113, 143). Hierbei wird die Abschwächung des durch den Knochen geschickten Röntgenstrahles durch das Hydroxylapatit des Knochens gemessen (13, 113). Eine mäßige Strahlenbelastung, die ca. 0,1mSv pro Untersuchungsgang beträgt, stellt für den Patienten nur eine geringe Belastung dar (42, 113).

1.3.3.2 Quantitative Computertomographie

Die Leitliniengruppe billigt dieser Methode eine Überlegenheit gegenüber dem DXA-Verfahren in der Frakturrisikovorhersage für vertebrale Frakturen zu, jedoch mit einer größeren Varianz des Risikogradienten je nach Methode der Adjustierung (143). Nachteilig wirkt sich die relativ höhere Strahlenbelastung (5-10mSv pro Messung) aus (33,113).

1.3.3.3 Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Laut DVO-SIII-Leitlinien (143) erlauben quantitative Ultraschallmessverfahren eine Abschätzung des Frakturrisikos, ihr Zusammenhang wird als exponentiell beschrieben (143). Als Frakturrisikogradient wird das relative Frakturrisiko pro Standardabweichung beschrieben (36,143).

Beim QUS-Verfahren wird die Leitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen (speed of sound, SOS) und die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (broadband-ultrasound-attenuation, BUA) gemessen. Als Messergebnis resultiert auch in diesem Messverfahren der T-Score (T-Wert), dabei handelt es sich um eine individuelle Abweichung des gemessenen Wertes vom Mittelwert eines jungen Referenzkollektivs in Standardabweichung (SD) (32b,119b), und der Z-Score (Z-Wert), der die individuelle Risikoabweichung vom Mittelwert des Alterskollektivs in SD angibt (32b,113,119b). T-Score-Werte $< -2,5$ SD sind gleichzusetzen mit einem hohen osteoporosebedingtem Frakturrisiko, ein mittleres Frakturrisiko ist bei T-Score-Werten $-2,5 < x < -1$ SD und ein niedriges Risiko bei > -1 SD zu erwarten (32b,119b). Ein weiteres Messergebnis wird im sogenannten Steifigkeitsindex (stiffness-index, SI) ausgedrückt. Der Steifigkeitsindex gibt das Risiko einer osteoporotischen Fraktur an (32b,119b). Dieser Index ermittelt Werte zwischen 0, gleichbedeutend mit hohem relativen Frakturrisiko, und 170, niedrigem relativen Frakturrisiko (113,119b). Die vorhandene Knochenstruktur und deren Mineralsalzgehalt bestimmen die Ultraschallparameter (78, 113). In der Regel wird am Os calcaneus (Fersenbein) gemessen. Da die quantitative Ultrasonometrie eine Messmethode dar-

stellt, die ohne Strahlenbelastung auskommt und eine relativ gute Messpräzision und leichte Anwendbarkeit darstellt, ist sie durchaus attraktiv, gleichzeitig kostengünstig und gut verfügbar. Fehlende Standardisierung, unterschiedliche Gerätequalitäten und wenig klinische Erfahrungen wirken sich hier eher negativ aus (43-52, 59-73, 113, 140,141). Der QUS-Messtechnik wird eine ähnlich gute prädiktive Qualität hinsichtlich des Frakturrisikos zugemessen (54,90a,119b,143), es liegen einige Studienergebnisse vor, in denen QUS-Messungen am Calcaneus prädiktiv Hüftfrakturrisiko anzeigten (54,90a,119b).

1.3.4 Formen der Osteoporose und begünstigende Faktoren

1.3.4.1 Postmenopausale Osteoporose

Im Wesentlichen beziehen sich Diagnose und Therapiemöglichkeiten der Osteoporose auf die Behandlung postmenopausaler Frauen (36, 43-52, 59-73).

Als häufig genannte Ursachen der Osteoporose postmenopausaler Frauen, deren Wahrscheinlichkeit, an Osteoporose zu erkranken, vier- bis fünfmal höher liegt als die der Männer (52, 113), sind die erniedrigte Knochendichte, die erhöhte Brüchigkeit des Knochens durch Entmineralisierung und damit verbunden ein erhöhtes Frakturrisiko zu nennen (79). Wesentlich mitbestimmt wird dies durch das Östrogendefizit der Frauen in der Postmenopause (43-52, 59-73,113). Dadurch kommt es zur Abnahme der Muskelmasse und zu einem erhöhten Sturzrisiko, was zu typischen osteoporoseassoziierten Frakturen, wie die des proximalen Femurs, des Femurhalses und des Wirbelkörpers führt (26,101,113,114).

1.3.4.2 Prämenopausale Osteoporose

In der Prämenopause dagegen tritt Osteoporose deutlich seltener auf (43-52,59-73,113). Als Zustände, die diese begünstigt auftreten lassen, gelten unter anderen Östrogenmangel durch endokrine Störungen (Hypogonadismus, Regeltempstörungen), genetische Faktoren, medikamentöse Faktoren (Dauereinnahme von Ste-

roiden, Schilddrüsenmedikamente, Antiepileptika, Zytostatika) (113), ernährungsbedingte Mangelerscheinungen (Vitamin D-Mangel, Nahrungsunverträglichkeiten, Laktoseintoleranz) und/oder psychogene Faktoren (Anorexia nervosa) - im Wesentlichen Faktoren, die das Erreichen der maximalen Knochenmasse (peak-bone-mass) beeinflussen können (43-52, 59-73,68,115,140).

1.3.4.3 Schwangerschaftsassozierte Osteoporose

Im Weiteren gibt es eine kleine Gruppe junger prämenopausaler Frauen, die im Zuge einer Schwangerschaft von Osteoporose betroffen sind (16,21,31,43-52,57, 59-73,75,76,102,113,142,143).

Das Auftreten einer schwangerschaftsassozierten Knochendichteminderung wird in der Literatur als eher seltenes Ereignis beschrieben mit einer geschätzten Inzidenz von 0,4 auf tausend Frauen (43-52,56,59-73,78,102).

Als hinweisende Beschwerden werden häufig heftige Rückenschmerzen genannt, ebenso Einschränkungen beim Gehen und Stehen (43-52,59-73, 84,113), mit einer Häufung der Beschwerden im dritten Trimenon und in der postpartalen Phase (113, 130).

Dennoch wird die zugrunde liegende Osteoporose selten diagnostiziert und bleibt dementsprechend unzureichend therapiert (31,73,75,113). Nach Smith et al sind in erster Linie jüngere Erstgebärende im Alter von 27 Jahren betroffen (113,122). Die Dunkelziffer für betroffene Mütter liegt wahrscheinlich deutlich höher, so dass von einer tatsächlich weitaus höheren Inzidenz des Krankheitsbildes ausgegangen werden muss (59-73,113).

Der hierfür verantwortliche Pathomechanismus ist weitgehend unbekannt, insbesondere als viele der betroffenen Patientinnen nicht die „klassischen“ wohlbekannten Risikofaktoren der postmenopausalen Osteoporose aufweisen (73,113,122,).

Ein möglicher Zusammenhang kann in dem erhöhten Kalzium-Bedarf während der Schwangerschaft gesehen werden, der notwendig ist für die Entwicklung des feta-

len Skelettes (56,78,102). Die Knochen des reifgeborenen Neugeborenen weisen einen Gehalt von ca. 30 Gramm Kalzium auf (33a,43-52,59-73,113,124,130a,140); um diesen Bedarf zu decken, nimmt wahrscheinlich die mütterliche Knochendichte besonders im dritten Trimenon der Schwangerschaft ab. Als Zeichen der erhöhten Kalzium-Mobilisation kann eine Hyperkalziurie der werdenden Mutter beobachtet werden. Erhöhte Östrogenspiegel während der Schwangerschaft, eine erhöhte intestinale Kalzium-Absorptionsrate und erhöhte renale Konservierung sowie verstärkte Kalzium-Mobilisation aus dem mütterlichen Knochen sind dabei als kompensatorische Mechanismen anzusehen, um das drohende mütterliche Defizit auszugleichen (46,59-73,124).

Für die betroffenen jungen Frauen und ihre familiäre Umgebung stellt die Erkrankung jedoch eine erhebliche Belastungssituation dar, sind sie aufgrund der erheblichen Schmerzen im Rücken oder Becken kaum in der Lage, das Neugeborene angemessen zu versorgen; nicht selten treten dadurch bedingt Partnerschaftskonflikte auf, insbesondere, wenn aus Unkenntnis der behandelnden Mediziner heraus die zugrunde liegende Ursache der schwangerschaftsassozierten Osteoporose nicht erkannt werden und demzufolge eine entsprechende Therapie ausbleibt (18, 73,113).

Das Krankheitsbild wahrzunehmen, dessen Symptome und vor allem eventuell prädisponierende Faktoren in das Blickfeld der in die Behandlung einbezogenen Mediziner zu rücken, kann als wesentlicher Beitrag zu einer für die Zukunft verbesserten Prognose erkrankter Frauen verstanden werden.

1.4 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, Veränderungen von sonographischen Messparametern für die relative Risikoabschätzung für Knochenfrakturen im Verlauf der Schwangerschaft, die durch die strahlenfreie Untersuchungsmethode der quantitativen Ultrasonometrie (QUS) im ersten, zweiten und dritten Trimenon sowie vier Wochen nach der Geburt erhoben wurden, an einer hinreichend großen Gruppe von Probandinnen zu erfassen, auf einen möglichen Einfluss anthropometrischer und demographischer Faktoren zu untersuchen und damit Hinweise und Rückschlüsse auf

Anzeichen für Ausmaß und Ursachen möglicher mütterlicher Knochendichteminderung während der Schwangerschaft zu erhalten (35).

1.5 Ethische Evaluation der Ultraschall-Messmethode bei Schwangeren

In der Vergangenheit war der Verlauf des relativen Frakturrisikos während der Schwangerschaft lediglich in kleinen wenigen Studien mit dem DXA-Verfahren mit zudem uneinheitlichen Ergebnissen gemessen worden. Eine klare Aussage war somit nicht möglich (23,70,78). Dabei spielte die zwar geringe, in der Schwangerschaft dennoch obsoletere Belastung durch Röntgenstrahlen eine entscheidende Rolle (70).

Die nunmehr vorliegende Literatur lässt einen positiven Zusammenhang beider Methoden erkennen und lässt damit den direkten Vergleich beider Messverfahren DXA und QUS des Os calcaneus zu (1,73,113,127). Es erscheint daher möglich, Veränderungen des Vorhersagerisikos für Knochenfrakturen während des physiologischen Verlaufes der Schwangerschaft mittels QUS zu belegen (59-73,137).

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Probandinnenkollektiv

125 schwangere kaukasische Frauen, die sich im Rahmen der üblichen Schwangerschaftsvorsorge-Untersuchungen in einer gynäkologisch-geburtshilflichen Praxis in der Nähe Frankfurts am Main, Deutschland, behandeln liessen, wurden über einen Zeitraum von etwas über zweieinhalb Jahren vom Juni 2009 bis Januar 2012 in die Studie rekrutiert.

2.1.2 Messplan

Bei den erhobenen Daten handelt es sich ausschließlich um solche, die im Rahmen der in unserer Praxis üblichen Routineuntersuchungen der Schwangerenvorsorge erfasst wurden. Durchgeführt wurde eine Ultraschallmessung am Os calcaneus an beiden Füßen zu Beginn jedes der drei Trimenen sowie einer vierten Messung 6 Wochen post partum, einer fünften und sechsten Messung 6 Monate und 12 Monate postpartal (genaue Messzeitpunkte und Grenzdaten unter 3.2.1 S.26, Daten der postpartalen Messungen werden in einer gesonderten Arbeit veröffentlicht).

2.1.3 Biometrische Daten

Alle eingeschlossenen Teilnehmerinnen hatten vorab nach entsprechender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis erteilt, die in der Schwangerensprechstunde routinemäßig in einem Fragebogen erfassten Daten, in dem nach der gynäkologisch-geburtshilflichen Anamnese, Geburten, vorausgegangenen Stillzeiten, Aborten, Fertilitätsstörungen und –Therapien, persönlichen wie familiären Osteoporose-Anamnese und –Risikofaktoren gefragt wurde, zu erheben und der Auswertung im Rahmen dieser Studie zugestimmt. Auch persönlichen Lebensgewohnheiten sollten angegeben werden, so wurden Daten zu Nikotin- und Alkoholgebrauch, Nahrungsunverträglichkeiten, Allergien, Medikamentenanwendung, Schilddrüsenfunktionsstörungen, malignen Erkrankungen, Chemotherapien, körperlicher Betätigung, Sport sowie die persönlichen und familiären Frakturanamnese erfasst. Das Alter der Probandinnen, physiognomische Daten (Größe, Gewicht sowie der daraus resultierende BMI) wurden festgehalten, das Menarchealter, Blutungsanamnese hinsichtlich möglicher längerer Amenorrhoephasen und Unregelmäßigkeiten sowie die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva und deren Einnahmedauer wurde erfragt.

2.1.4 Fragebogen

Sehr geehrte Patientin! Bitte beantworten Sie folgende Fragen, die zur Beurteilung Ihrer Knochendichte und Ihres Osteoporoserisikos wichtig sind. Selbstverständlich werden alle Informationen vertraulich behandelt und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Vielen Dank.		Patienten- Nummer
Patienten-Initialen . . Jetzige Körpergröße cm Jetziges Körpergewicht , kg	Geburtsdatum . . Im Pass eingetragene Größe cm	
Bitte entsprechende Antwort ankreuzen:		
1. Gynäkologische und geburtshilfliche Anamnese: • Erste Blutung mit Jahren • Bestehen oder bestanden Unregelmäßigkeiten des Zyklus? Über welchen Zeitraum wann • Hat es einmal über einen längeren Zeitraum keine Regelblutung gegeben? Über welchen Zeitraum wann • Haben Sie jemals zur Verhütung die Pille eingenommen? Wenn ja, über welchen Zeitraum? Jahre • Anzahl der Geburten Stillzeit insgesamt ca. Monate • Fehlgeburten (Abtreibungen) • Geht dieser Schwangerschaft eine Kinderwunschbehandlung voraus? Wenn ja, welche? Tabletten <input type="checkbox"/> Spritzen <input type="checkbox"/> IVF/ICSI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Anzahl <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
2. Hatten Sie jemals eine bösartige Erkrankung? Wenn ja, welche? Wurde die Erkrankung mit einer Chemotherapie behandelt? Gibt es in Ihrer Familie Erkrankungen an Brustkrebs?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt	
3. Haben Sie Leber-, Nieren-, Darm- oder Schilddrüsenerkrankungen? Wenn ja, welche Seit wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt	
4. Haben Sie selbst eine Thromboseneigung? Ist es bei Ihnen oder in Ihrer Familie (Eltern oder Geschwister) bereits zu einer Thrombose gekommen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt	
5. Haben Sie Allergien? Wenn ja, welche Haben Sie eine Milchunverträglichkeit? Nehmen oder nahmen Sie häufiger Cortison-Präparate ein, z.B. wegen einer Allergie, Rheuma oder Asthma? (z.B. Prednison, Cortison, Dexamethason) Über welchen Zeitraum wann Welches Medikament Dosierung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

6.	Hatten Sie jemals einen Knochenbruch? Wenn ja, welchen Wann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
7.	Hat jemand in Ihrer näheren Verwandtschaft Osteoporose? Wenn ja, wer? Schenkelhalsbruch <input type="checkbox"/> Wirbelkörperbruch <input type="checkbox"/> Krummer Rücken <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
8.	Medikamente, die momentan regelmäßig eingenommen werden:	
9.	Betreiben Sie regelmäßig Sport? Wenn ja, im Verein? Welche Sportart(en)?	<input type="checkbox"/> ja Std/Woche <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
10.	Jetziger Beruf bzw. jetzige häusliche Tätigkeit: <input type="checkbox"/> vorwiegend sitzende Tätigkeit <input type="checkbox"/> zeitweilig mit körperlicher Betätigung verbunden <input type="checkbox"/> vorwiegend körperliche Tätigkeit	
11.	Tabak-Konsum <input type="checkbox"/> bis 5 <input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> über 10 Zigaretten o.ä. pro Tag Seit 19..... bzw. über ca. Jahre <input type="checkbox"/> Exraucherin seit	<input type="checkbox"/> nein, nie
12.	Alkohol-Konsum <input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> ca. 1x/Woche <input type="checkbox"/> gelegentlich	<input type="checkbox"/> nein, nie

Im Rahmen der heute stattfindenden Untersuchung wird Ihnen dieser Fragebogen ausgehändigt, den wir Sie bitten, auszufüllen. Des Weiteren erfolgt jetzt und in bestimmten Intervallen Ihrer normalen Arztbesuche eine Ultraschallmessung am rechten und linken Fersenbein zur Abschätzung Ihrer Knochendichte.

Darüber hinaus sind wir in Zusammenarbeit mit der Philipps-Universität Marburg ständig bestrebt, unsere medizinischen Erkenntnisse zu erweitern, um damit eine stetige Verbesserung der Versorgung unserer Patienten zu erreichen.

Um auch Ihre medizinischen Daten wissenschaftlich auswerten zu können, benötigen wir Ihr Einverständnis.

Selbstverständlich werden alle Daten streng vertraulich und nur in anonymisierter Form bearbeitet. Sollten Sie keine wissenschaftliche Auswertung Ihrer Daten wünschen, so markieren Sie bitte das entsprechende Feld.

Diese Entscheidung hat selbstverständlich keinerlei Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

☐ **Ja, meine Angaben und Ergebnisse dürfen in anonymisierter Form für wissenschaftliche Auswertungen herangezogen werden.**

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an dieser Untersuchung freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann. Mir ist bekannt, dass mir dadurch keine Nachteile in der weiteren Behandlung entstehen.

☐ **Nein, meine Daten dürfen nicht für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden.**

Marburg, den Unterschrift:

V.02_06.09_SS-OPO_Fragebogen

Abbildung 1 Der Fragebogen

2.1.5 Messinstrument – Ultraschallgerät

Mit der Anwendung der röntgen-strahlenfreien Methode der quantitativen Ultraso-
nometrie (QUS) konnte auch eine erhöhte Akzeptanz bei Schwangeren und mit der
damit verbundenen Unbedenklichkeit auch die Bereitschaft zur Teilnahme an einer
solchen Studie verbessert werden (67,70).

Die Ultraschall-Messungen (QUS) an jeweils beiden Osis calcanei (Fersenbein)
wurden mit dem Gerät Achilles plus Lunar (GE/Lunar Corporation, Madison, Wis-
consin) durchgeführt.

2.2 Methoden

2.2.1 Physikalische Grundlagen der Messtechnik und Begrifflichkeiten

2.2.1.1 Quantitative Ultraschall-Sonometrie (QUS)

Dieses System benutzt zwei nicht-fokussierte Transducer mit 2.5 cm Durchmesser
mit einem ungefähren Abstand von 9.5 cm.

Einer dieser Schallköpfe arbeitet als Sender, während der andere den Empfänger
darstellt. Die entsprechende Ferse der Probandin wird in ein ca. 100 cm³ Wasser-
bad mit 35⁰ C eingetaucht; daraufhin beginnt die Übertragung der akkustischen
Koppelung (73). Der Senderkristall wird elektrisch angeregt und sendet mit einer
Frequenz von 0,25 bis 1,25 MHz alle 104,2 Microsekunden Ultraschallwellen aus,
die das Os calcaneus durchwandern und zum Teil von dem Empfängerkristall auf-
genommen, in elektrische Energie umgewandelt und an den Messcomputer weiter-
geleitet werden (67,70).

2.2.1.2 Leitungsgeschwindigkeit des Ultraschalles - speed of sound (SOS)

So wird die Leitungsgeschwindigkeit des Ultraschalles (speed of sound, SOS) ermit-
telt (35,47,67,70,136) und die

2.2.1.3 Breitbandultraschall-Abschwächung – broadband ultrasound attenuation (BUA)

Breitbandultraschall-Dämpfung (Broadband Ultrasound Attenuation, BUA, dB/Mhz) ermittelt (35,47,49,67,70,73,136).

2.2.1.4 Steifigkeits - Index – stiffness-index (SI)

2.2.1.5 T- Score (T-Wert)

2.2.1.6 Z- Score (Z-Wert)

Die Messung liefert den T- Score (T-Wert) sowie den Z- Score (Z-Wert). Als dritte Messgröße wird der Steifigkeits-Index (SI) ermittelt, der den prozentualen Anteil des erhobenen Messwertes am Mittelwert junger Erwachsener angibt; er hat eine höhere Vorhersage-Wahrscheinlichkeit für Frakturen als SOS und BUA und errechnet sich mit der folgenden Formel:

$$SI = 0.67x (BUA) + 0.28x (SOS) - 420$$

Der T- Score = 0 ist ein referentieller Mittelwert für „junge weiße Erwachsene“ und wird in Einheiten der Standardabweichung (standard deviation, SD) ausgedrückt. Als Normalwert gilt ein Wert im Bereich einer SD unterhalb des Mittelwertes für junge weiße Erwachsene $0 > x > -1 \text{ SD}$, ein Wert $-1\text{SD} > x > -2,5 \text{ SD}$ wird mit einem zu erwartenden mittleren Frakturrisiko gleichgesetzt, ein Wert für $x < -2,5$ lässt ein hohes Frakturrisiko erwarten. Der Z- Score repräsentiert den Steifigkeits-Index (SI) eines Probanden im Vergleich zum Mittelwert der entsprechenden Altersgruppe und wird als Standardabweichung relativ zu den in der Bevölkerung auftretenden Abweichungen ausgedrückt (29,43-52,59-73).

Vor jeder Messung wurde eine Qualitätskontrolle unter Verwendung eines Standards durchgeführt. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde in Wiederholungsmessungen festgestellt, die Genauigkeit in vivo betrug 0.2%, 1.2%, und 1.3% für SOS, BUA und SI (47,73,91).

Die per Ultraschall gemessenen Werte werden beeinflusst von der Struktur des durchschallten Knochens und dessen Mineralsalzgehalt (35,113). Das als Messort

gewählte Os calcaneus ist als gewichtstragender Knochen mit hohem Anteil trabekulärer Strukturen gut zu erreichen (113). Die gute Äquivalenz der auf diese Art erhobenen Werte und damit der Grad der Frakturvorhersagewahrscheinlichkeit anhand der durch DXA gemessenen Werte wurde von Stewart et al. 2006 veröffentlicht (113,127).

3 Ergebnisse

3.1 Datenqualitätsprüfung

Vor Beginn der Auswertung fand eine umfassende Prüfung der Daten auf fehlerhafte, unlogische bzw. unstimmmige Werte statt sowie eine Klärung der Ursachen fehlerhafter Werte.

125 Probandinnen, die die gynäkologisch-geburtshilfliche Praxis für die erste Untersuchung im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge aufsuchten, wurden für die Studie rekrutiert. Diese Untersuchung zeichnet eine hohe Compliance der Teilnehmerinnen aus, da alle sechs Messergebnisse über den Zeitverlauf bei 101 Probandinnen erhoben werden konnten, das entspricht 80,8%. 24 Probandinnen mussten im weiteren Verlauf von der statistischen Auswertung der Studie herausgenommen werden durch Abort, Frühgeburt oder Fortzug.

3.2 Eingrenzung der Messzeitpunkte und Toleranzgrenzen

3.2.1 Messzeitpunkte relativ zum letzten Menstruationszeitpunkt und der Entbindung

Um die korrekte Einordnung der QUS-Messung zu den im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten (I.-III. Trimenon, sowie 6 Wochen, 6 u 12 Monate postpartal) zu überprüfen und zu gewährleisten, wurde das Messdatum während der Trimena in Relation zum errechneten Konzeptionszeitpunkt plus 2 Wochen (i.e. 1.Tag der letzten Periode vor Feststellung der Gravidität), die postpartalen Messungen in Relation zum tatsächlichen Entbindungstermin gesetzt. Die Angabe des Gestationszeitpunkt ist daher in SSW pm (post menstruationem).

QUS 1: Messung in 9.-12. SSW Grenzdaten waren 7+4 SSW bis 14+4 SSW

Median: 10+4 SSW

QUS 2: Messung in 19.-22. SSW Grenzdaten waren 15+4SSW bis 24+0SSW

Median: 20+4 SSW

QUS 3: Messung in 29.- 32.SSW Grenzdaten waren 25+0SSW bis 38+4 SSW

Median: 30+4 SSW

QUS 4: Messung 6 Wochen postpartal: Grenzdaten waren 4W+6T bis 7W+4T

Median: 6 Wochen

Tabelle 1 Häufigkeit der Messzeitpunkte in Relation zum letzten Menstruationsdatum bzw. tatsächlichen Entbindungsdatum

	1. Trimenon 9.-12. SW	2. Trimenon 19.-22. SW	3. Trimenon 29.-32. SW	6 Wochen postpartum
Gültige N	125	115	113	109
Mittelwert	10,6	20,9	30,7	6,2
Median	10,9	21,0	30,7	6,3
Standardabweichung	1,5	1,5	1,5	0,8
Minimum	8,0	17,3	27,6	3,9
Maximum	13,9	25,7	39,3	8,0

Es wurde eine zeitliche Abweichung des angestrebten Messzeitpunktes von 20% im Studienprotokoll definiert, wobei jeweils 20% Abweichung zu Beginn bzw. Ende des jeweiligen Trimenons erlaubt war. Entsprechendes gilt für den postpartalen Messzeitpunkt.

Tabelle 2 Tolerierter Schwankungsbereich von 20% für Messzeitpunkte

Messzeitpunkt	von	bis	Mittelwert	min zulässig	max zulässig
1. Trimenon	9	12	10,5	7,2	14,4
2. Trimenon	19	22	20,5	15,2	24,0
3. Trimenon	29	32	30,5	25,0	38,4
6 Wochen postpartum	6	6	6,0	4,8	7,2

Werden diese Toleranzbereiche zu Grunde gelegt, verändert sich die Fallzahl und statistische Kennzahlen aus Tabelle 1 folgendermaßen:

Tabelle 3 Häufigkeit Messzeitpunkte rel. zum letzten Menstruations- bzw. Entbindungsdatum (20% Toleranzbereich)

	1. Trimenon 9-12 SSW	2. Trimenon 19 - 22 SSW	3. Trimenon 29-32 SSW	6 Wochen post- partum
Gültige N	125	115	113	109
Mittelwert	10,6	20,9	30,6	6,2
Median	10,9	21,0	30,6	6,3
Standardabweichung	1,5	1,4	1,3	0,7
Minimum	8,0	17,3	27,6	4,6
Maximum	13,9	24,6	33,3	7,7

Von 19 Patientinnen liegen Messungen zu weniger als 6 Messzeitpunkten vor. Von allen Probandinnen gibt es eine Messung im 1. Trimenon.

Tabelle 4 Patientinnen mit weniger als 4 Messungen

		N	%
Messzeitpunkt	1. Trimenon 9 - 12 SSW	19	41,3
	2. Trimenon 19 - 22 SSW	9	19,6
	3. Trimenon 29 - 32 SSW	7	15,2
	6 Wochen postpartum	4	8,7

Die Gründe sind vielfältig:

Tabelle 5 Gründe für fehlende Messungen

Pat	Bemerkung_Checkliste
5	Partus 02.04.2010 in 32+2 SSW nach langer stat. Tokolyse, Frühgeburt, daher keine QUS 3
7	Abort, nur QUS 1
11	Pat.längere Zeit stat. iv Tokolyse, Entb. am 10.04.2010, sek. Re-Sectio, Verlegung aus Geburtshaus in 36+4 SSW, Patientin nicht mehr in Praxis erschienen, keine weiteren Messungen
12	Patientin verzogen, keine weiteren Messungen
14	Abort, keine weitere Messung; neue Gravidität Patientin wird Nr. 70
22	Abort, keine weitere Messung
47	Patientin nach 2. Messung verzogen, keine weitere Messungen
49	Abort, keine weitere Messungen
51	Abort 11. SSW, keine weiteren Messungen
71	Ca+ + Vit D3. Pat. verzogen
73	Abort 8. SSW
77	Partus in 32. SSW, Messung III nicht gemacht, da stationär, Frühgeburt in 32. SSW, Pat hat 4 Monate abgepumpt
82	Intraut. Fruchttod 21. SSW, Trisomie 21, aus Studie heraus
91	Frühgeburt 35. SSW, Nikotinabusus, SGA, Z.n. Frühgeburt, postpartal nicht mehr erschienen
98	Abort 11. SSW
111	nach 3. Messung nach Berlin verzogen, keine weiteren Messungen!

113	Abort in 10. SSW.
123	Messung 6 nicht erfolgt, da Pat. verstorben (Suizid!)
125	Abort

Die Anzahl gültiger Fälle im Sinne der 20%-Toleranz sieht folgendermaßen aus:

Tabelle 6 Fälle mit korrekter Messtoleranz

Bereich	N	%
Praepartal (I.-III. Trimenon, QUS I-III)	110	88,8
Prae- und Postpartal (I-III. Trimenon und 6 Wochen pp, QUS I-IV)	101	81,5

Im Folgenden werden auf der Fallzahl von N=101 alle nachfolgenden Berechnungen aufgeführt.

Der Durchschnitt der Zeitpunkte für die Messungen (QUS) während der Schwangerschaft waren für QUS I 10.6 Schwangerschaftswochen (SSW) post menstruationem (pm), 20.9 SSW pm für QUS II und 30.6 SSW pm für QUS III, respektive 6.2 Wochen postpartal (pp) für QUS IV (Daten über Messungen QUS V und QUS VI werden an anderer Stelle veröffentlicht).

3.3 Verteilung der Basisdaten der Probandinnen

Tabelle 7 Basischarakteristika von 125* schwangeren Frauen

	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Alter [Jahren]	125	31,9	32,0	5,1	18,0	43,0
Gewicht 1. Trimenon [kg]	125	68,6	66,0	14,7	42,0	123,0
Größe 1. Trimenon [cm]	125	167,9	168,0	6,7	152,0	188,0
BMI 1. Trimenon	125	24,3	23,4	5,1	16,4	44,6

* Vollständigkeit 6 Messungen nicht bei allen Patientinnen gegeben

Tabelle 8 Basischarakteristika von 110* schwangeren Frauen

	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Alter [Jahren]	110	31,9	32,0	4,8	21,0	43,0
Gewicht 1. Trimenon [kg]	110	66,9	65,0	12,9	42,0	123,0
Größe 1. Trimenon [cm]	110	167,9	168,0	6,5	155,0	188,0
BMI 1. Trimenon	110	23,7	23,2	4,3	16,4	43,1

*Alle Patientinnen haben mindestens 3 gültige praepartale QUS Messungen im Rahmen des zugelassenen Toleranzbereiches des Messzeitpunktes von 20%

Tabelle 9 Basischarakteristika von 101* schwangeren Frauen

	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Alter [Jahren]	101	32,2	32,0	4,8	21,0	43,0
Gewicht 1. Trimenon [kg]	101	66,8	65,0	13,1	42,0	123,0
Größe 1. Trimenon [cm]	101	167,9	168,0	6,5	155,0	188,0
BMI 1. Trimenon	101	23,7	23,1	4,4	16,4	43,1

*Alle Patientinnen haben mindestens 3 gültige praepartale und 1 gültige postpartale QUS-Messungen im Rahmen des zugelassenen Toleranzbereiches des Messzeitpunktes von 20%

Bis auf BMI und Menarche sind alle Variablen hinreichend normalverteilt.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 32.2 ($\pm 4,8$ SD), der Mittelwert des Body-Mass-Indexes (BMI) war 23.7 ($\pm 4,4$ SD). Die Altersverteilung und die des BMI werden in Abbildung 1 und 2 dargestellt. Die Altersverteilung folgt dabei einer Gauss'schen Normalverteilung.

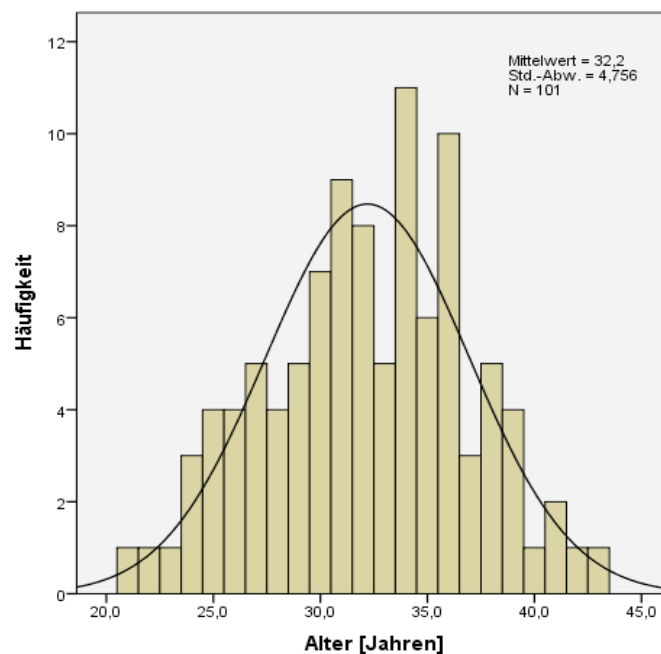


Abbildung 2

Altersverteilung N=101

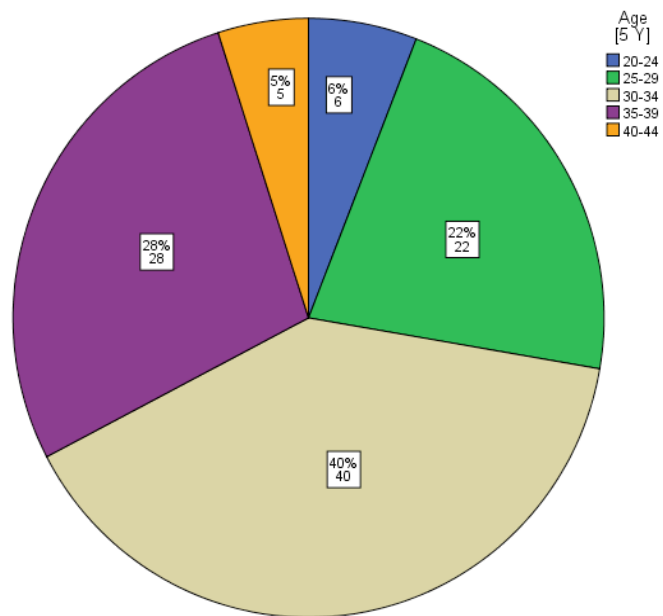


Abbildung 3 Häufigkeit der Altersverteilung in 5-Schritten im 1. Trimenon

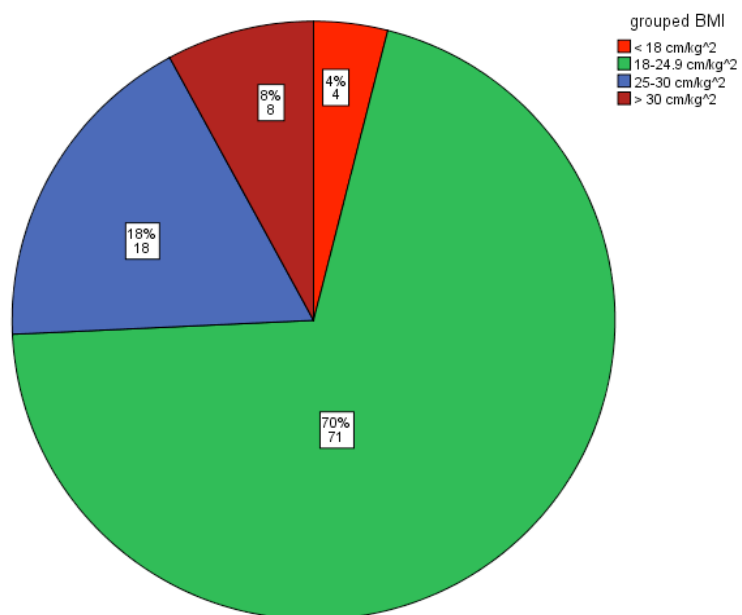


Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung des gruppierten BMI im 1. Trimenon

3.4 Demographische und sozio-ökonomische Charakteristika der Probandinnen

3.4.1 Schwangerschaften und Geburten

42% der in die Studie integrierten Probandinnen waren Primiparae, 58% hatten wenigstens einmal geboren.

Tabelle 10

Anzahl der Geburten

	N	%
0	42	41,6
1	47	46,5
2	10	9,9
3	2	2,0
Gesamt	101	100,0

3.4.2 Gesamtstillzeit vor der aktuellen Schwangerschaft

36% der Patientinnen hatten bereits mindestens 6 Monate vor der aktuellen Geburt gestillt; 45% noch nie.

36% der Multiparae hatten ihr Kind über nicht weniger als 6 Monate nach vorausgegangener Gravidität ausschließlich gestillt. Bei 6% der Probandinnen war es zu einer erfolgreichen Fertilitätsbehandlung gekommen.

Tabelle 11 Geburten und Gesamtstillzeit vor aktueller Gravidität

	N	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
Geburten	101	0,7	0,7	1	0	3
Gesamtstillzeit [Monaten] <u>vor</u> aktueller Gravidität	101	5,4	6,9	4,0	0,0	46,0

42% der Patientinnen waren Erstgebärende

Tabelle 12 Verteilung Anzahl Stillmonate gesamt vor aktueller Geburt

	N	%	Kumulierte Prozente
0,0	45	44,6	44,6
1,0	1	1,0	45,5
2,0	1	1,0	46,5
3,0	1	1,0	47,5
4,0	4	4,0	51,5
5,0	5	5,0	56,4
6,0	8	7,9	64,4
7,0	2	2,0	66,3
8,0	5	5,0	71,3
9,0	6	5,9	77,2
10,0	5	5,0	82,2
11,0	3	3,0	85,1
12,0	5	5,0	90,1
13,0	1	1,0	91,1
14,0	2	2,0	93,1
15,0	1	1,0	94,1
16,0	1	1,0	95,0
18,0	2	2,0	97,0
21,0	1	1,0	98,0
22,0	1	1,0	99,0
46,0	1	1,0	100,0
Gesamt	101	100,0	

3.4.3 Fehlgeburten und Aborte

28% der Schwangeren hatten bereits Fehlgeburten vor dieser Schwangerschaft.

Insgesamt gab es unter allen in die Untersuchung aufgenommenen schwangeren Frauen aktuell 9 Aborte und 5 Frühgeburten.

Tabelle 13 Übersicht zu Frühgeburten und Aborten in aktueller Schwangerschaft
N=125

Pat	Abort	Frühgeburt	Bemerkung_Checkliste
5		1	Partus 02.04.2010 in 32+2 SSW nach langer stat. Tokolyse, Frühgeburt, daher keine QUS 3
7	1		Abort, nur QUS 1
11		1	Pat.längere Zeit stat. iv Tokolyse, Entb. am 10.04.2010, sek. Re-Sectio, Verlegung aus Geburtshaus(!!) in 36+4, Patientin nicht mehr in Praxis erschienen, keine weiteren Messungen
14	1		Abort, keine weitere Messung, neue Grav Patientin Nr. 70
22	1		Abort, keine weitere Messung
49	1		Abort, keine weitere Messungen
51	1		Abort 11.SSW, keine weiteren Messungen
73	1		Abort 8.SSW
77		1	Partus in 32. SSW, Messung III nicht gemacht, da stationär, Frühgeburt in 32.SSW. Pat hat 4 Monate abgepumpt
82	1		Intraut.Fruchttod 21.SSW, Trisomie 21, aus Studie heraus
83		1	Geburt 36+2 SSW; 5 Monate gestillt
91		1	Frühgeburt 35.SSW, Nikotinabusus, SGA, Z.n. Frühgeburt, postpartal nicht mehr erschienen
98	1		Abort 11.SSW
113	1		Abort in 10.SSW.

In der vorliegenden Schwangerschaft gab es in dem ausgewählten Kollektiv (N=101) keine Aborte und nur eine Frühgeburt.

3.4.4 Zyklusunregelmäßigkeiten

Tabelle 14 Zyklusunregelmäßigkeiten

	N	%
ja	21	20,8
nein	71	70,3
unbekannt	9	8,9
Gesamt	101	100,0

Tabelle 15 Zeiträume ohne Regelblutungen

	N	%
nein	84	83,2
ja	17	16,8
Gesamt	101	100,0

3.4.5 hormonelle Kontrazeption

Tabelle 16 Verhütungspille

	N	%
nein	12	11,9
ja	89	88,1
Gesamt	101	100,0

Tabelle 17 Einnahmejahre Verhütungspille

N	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
89	10,1	4,9	10,0	1,0	21,0

3.4.6 Fertilitätsbehandlung

Bei 6% der Probandinnen war es zu einer erfolgreichen Fertilitätsbehandlung gekommen.

Tabelle 18 Art der Kinderwunschbehandlung

	N	%
IVF/ICSI	1	1,0
Tabletten	4	4,0
Tabletten, Spritzen	1	1,0
nein	95	94,1
Gesamt	101	100,0

Die eigene Anamnese und die der Familie der 101 Probandinnen zeigt eine inhomogene Verteilung, es lassen sich zahlreiche Untergruppen etablieren. Es erweist sich jedoch, dass die Zahl der in die jeweilige Subgruppe eingeschlossenen Probandinnen zu gering ist, um eine statistische Auswertung zu evaluieren.

3.4.7. Eigene oder familiäre Erkrankungen

Tabelle 19 Bösartige Erkrankungen

	N	%
nein	100	99,0
ja	1	1,0
unbekannt	0	0,0
Gesamt	101	100,0

Diese Patientin hatte ein Melanom; keine Patientin hatte eine Chemotherapie

Tabelle 20

Brustkrebserkrankungen in der Familie

nein	86	85,1
ja	12	11,9
unbekannt	3	3,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 21

Erkrankung von Leber, Nieren, Darm oder Schilddrüse

nein	82	81,2
ja	14	13,9
unbekannt	5	5,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 22

Erkrankungsart

	N	%
Keine	85	84,2
Faktor V Leiden-Mutation, Lipoprotein A u. B	1	1,0
Hyperthyreose	2	2,0
Hypothyreose	6	5,9
insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 1	1	1,0
Multiple Sklerose	1	1,0
Struma	2	2,0
Struma nodosa	1	1,0
Thyreoiditis Hashimoto	1	1,0
Thyreoiditis Hashimoto und MS	1	1,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 23 Thromboseneigung

	N	%
nein	84	83,2
ja	2	2,0
unbekannt	15	14,9
Gesamt	101	100,0

Tabelle 24 familiäre Thromboseneigung

	N	%
ja	8	7,9
nein	78	77,2
unbekannt	15	14,9
Gesamt	101	100,0

Tabelle 25 Allergien

	N	%
Ja	44	43,6
Nein	52	51,5
unbekannt	5	5,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 26 Milchunverträglichkeit

	N	%
nein	91	90,1
ja	6	5,9
unbekannt	4	4,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 27 Kortisoneinnahme

nein	94	93,1
ja	7	6,9
unbekannt	0	0,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 28 Knochenbruchanamnese

	N	%
nein	67	66,3
ja	34	33,7
unbekannt	0	0,0
Gesamt	101	100,0

3.4.8 Sportliche Betätigung

Tabelle 29 Sportliche Betätigung qualitativ

	N	%
nein	55	54,5
ja	46	45,5
unbekannt	0	0,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 30 Sport im Sportverein

	N	%
ja	14	13,9
nein	77	76,2
unbekannt	10	9,9
Gesamt	101	100,0

Tabelle 31 Sportliche Betätigung quantitativ (Stunden Sport pro Woche)

	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Sport Std Woche	41	3,0	2,3	2,0	1,0	10,0

Von 4 Patientinnen, die angaben, Sport zu betreiben, war die Anzahl der Stunden Sport pro Woche unbekannt.

3.4.9 Eigene oder familiäre Osteoporose-Anamnese

Tabelle 32 Osteoporose in der Verwandtschaft

	N	%
nein	77	76,2
ja	10	9,9
unbekannt	14	13,9
Gesamt	101	100,0

9% der Probandinnen zeigten eine positive familiäre Anamnese für Osteoporose

3.4.10 Berufliche Tätigkeit

Tabelle 33

Berufe*

Beruf	Häufigkeit
Hausfrau	19
Angestellte	8
Bankkauffrau	7
Bürokauffrau	5
Sachbearbeiterin	5
Einzelhandel	4
Bürotätigkeit	3
Ingenieurin	3
Krankenschwester	3
unbekannt	3
Assistentin	2
Controllerin	2
Friseurin	2
Mediendesignerin	2
Reiseverkehrskauffrau	2
Studentin	2
Versicherungskauffrau	2
Altenpflegerin	1
Arbeiterin	1
Architektin	1
Außendienst	1
Bankfachwirtin	1
Beamtin	1
Buchhalter	1
Büro	1

Beruf	Häufigkeit
Bürokraft	1
Chemielaborantin	1
Einzelhandelskauffrau	1
Hotelfach	1
Immobilienfachwirtin	1
Journalistin	1
Krankenpflegerin	1
Kundenbetreuerin	1
Lehrerin	1
Managerin	1
Mediengestalterin	1
MTLA	1
Mutter	1
Nageldesignerin	1
Ökonomin	1
Pflegerin	1
PKA	1
Planerin	1
Rechtsanwältin	1
Rechtsanwaltsfachangestellte	1
Rechtsanwaltsgehilfin	1
Redakteurin	1
Sekretärin	1
Steuerassistentin	1
Tagesmutter	1
Verkäuferin	1
Vertrieb	1

Beruf	Häufigkeit
Verwaltungsangestellte	1
Zahnärztin	1
Zahntechnikerin	1

* Mehrfachnennungen sind möglich

3.4.11 Körperliche Bewegung

Regelmäßige körperliche Betätigung mit mindestens 3 Wochenstunden gaben 46% der Probandinnen an, während 59% eine vorwiegend sitzende und damit eher körperlich inaktive berufliche Tätigkeit angeben, 11% sind während des Berufes körperlich tätig.

Tabelle 34 Berufliche Tätigkeiten Bewegung

	N	%
körperlich vorwiegend	11	10,9
körperlich zeitweilig	26	25,7
sitzend	59	58,4
unbekannt	5	5,0
Gesamt	101	100,0

3.4.12 Ernährungsgewohnheiten, Alkoholgebrauch und Nikotin als Faktoren

Ernährungsgewohnheiten, Lebensmittelunverträglichkeiten (6%) sowie Nikotin- und Alkoholabusus als Faktoren können vernachlässigt werden.

Tabelle 35

Tabakkonsum pro Tag

Tabakkonsum/Tag	Raucherin - Exraucherin_							
	ja		nein		unbekannt		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
0	15	48,4	62	89,9	1	100,0	78	77,2
bis 5	5	16,1	5	7,2	0	0,0	10	9,9
5-10	7	22,6	1	1,4	0	0,0	8	7,9
mehr als 10	3	9,7	0	0,0	0	0,0	3	3,0
unbekannt	1	3,2	1	1,4	0	0,0	2	2,0
Gesamt	31	100,0	69	100,0	1	100,0	101	100,0

Tabelle 36

Alkoholkonsum

	N	%
nein	31	30,7
gelegentlich	61	60,4
wöchentlich	6	5,9
täglich	1	1,0
unbekannt	2	2,0
Gesamt	101	100,0

3.5 Veränderungen der sonographischen Messparameter für die Risikoabschätzung für Knochenfrakturen im Verlauf und einflussnehmende Faktoren

Es gibt 404 Ultraschallmessungen von 101 Patientinnen, von denen alle 4 Messungen (QUS 1-4) vorliegen.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung zeigte bei den nach Messzeitpunkten stratifizierten vier QUS Variablen hinreichende Normalverteilung. Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung parametrischer Testmethoden, wobei jeder QUS- Wert mit dem erhobenen Vorwert statistisch überprüft wurde.

Tabelle 37 Alle QUS-Messungen gesamt (N=101)

	Mean	Median	SD	Min	Max
SI (y) [%]	103,7	15,7	102,5	61,5	140,0
SI(alterskorr.) [%]	111,3	17,3	109,5	64,0	160,0
QUS T-Score	0,30	1,23	0,20	-2,96	3,50
QUS Z-Score	0,83	1,27	0,70	-2,67	5,00

Tabelle 38

QUS-Messungen im zeitlichen Verlauf (N=101)

		1. Trimenon 9-12 SSW	2. Trimenon 19-22SSW	3. Trimenon 29-32SSW	6 Wochen postpartum
SI (y) [%]	Mean	105,0	104,9	103,2	103,3
	Median	15,3	15,8	15,7	15,9
	SD	103,0	104,0	102,0	102,0
	Min	65,0	62,0	61,5	62,0
	Max	140,0	140,0	140,0	140,0
SI (alterskor.) [%]	Mean	112,2	112,2	110,9	110,9
	Median	16,8	17,3	17,7	17,4
	SD	110,5	111,0	110,0	109,0
	Min	68,5	64,0	64,0	64,0
	Max	150,0	150,0	160,0	151,5
T-Score	Mean	0,39	0,39	0,27	0,27
	Median	1,20	1,24	1,25	1,25
	SD	0,25	0,30	0,19	0,11
	Min	-2,72	-2,93	-2,96	-2,94
	Max	3,34	3,44	3,47	3,38
Z-Score	Mean	0,90	0,91	0,79	0,80
	Median	1,25	1,26	1,28	1,28
	SD	0,77	0,79	0,74	0,65
	Min	-2,32	-2,65	-2,67	-2,64
	Max	4,43	4,25	4,59	4,21

Hierbei konnte eine signifikante Veränderung des T-Score ($t_v=2.14, p=0.035$) und des Steifigkeitsindex (SI) ($t_v=2.46, p=0.016$) vom zweiten zum dritten Schwangerschafts-Trimester festgestellt werden.

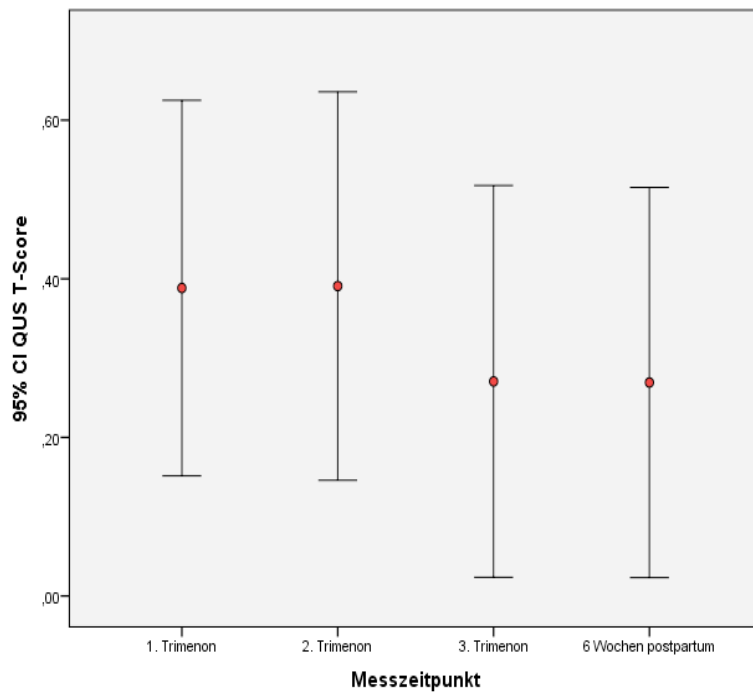


Abbildung 5 Signifikante T-Score-Veränderung vom 2. zum 3. Trimester
($tv=2,14$, $p=0,035$)

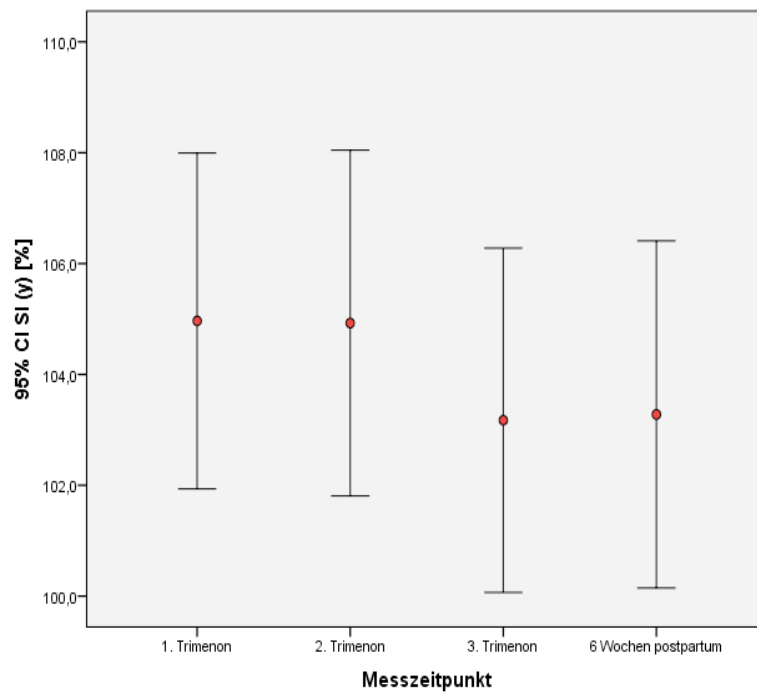


Abbildung 6 Signifikante SI-Veränderung jung vom 2. zum 3. Trimester
($tv=2,46$, $p=0,016$)

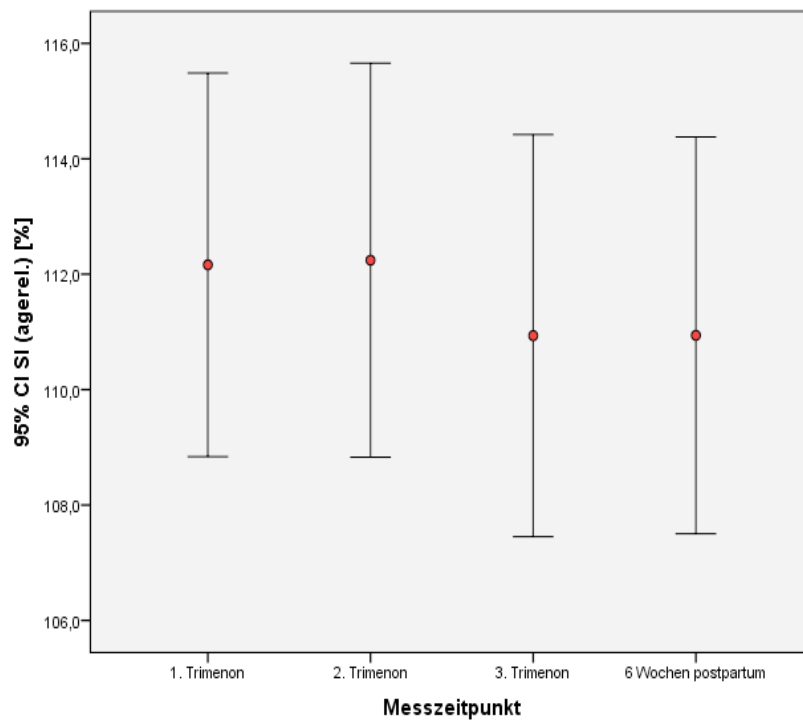


Abbildung 7 Keine Signifikanz für Steifigkeits-Index alterskorreliert

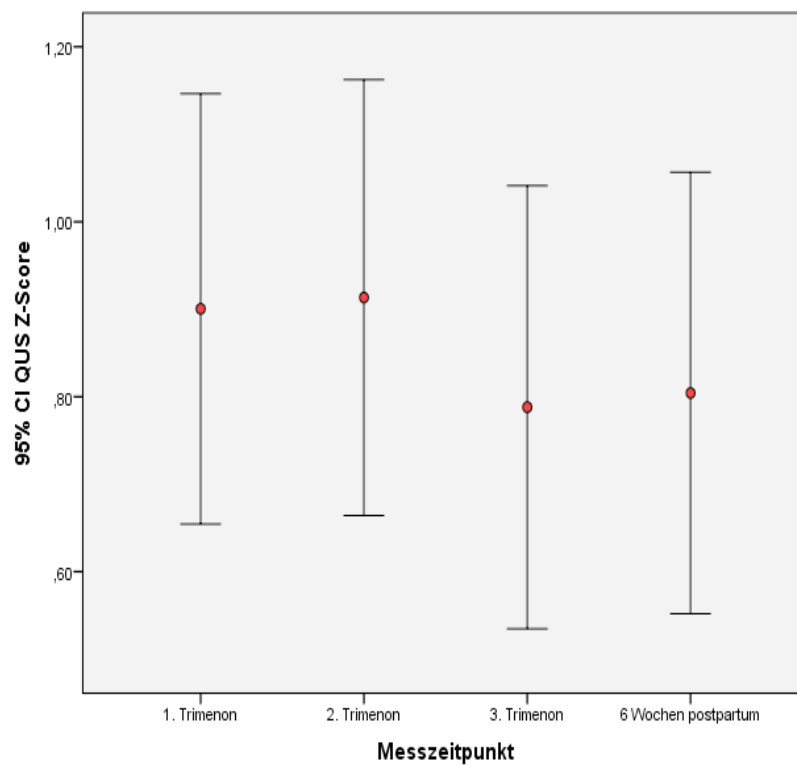


Abbildung 8 Keine Signifikanz für Z-Score

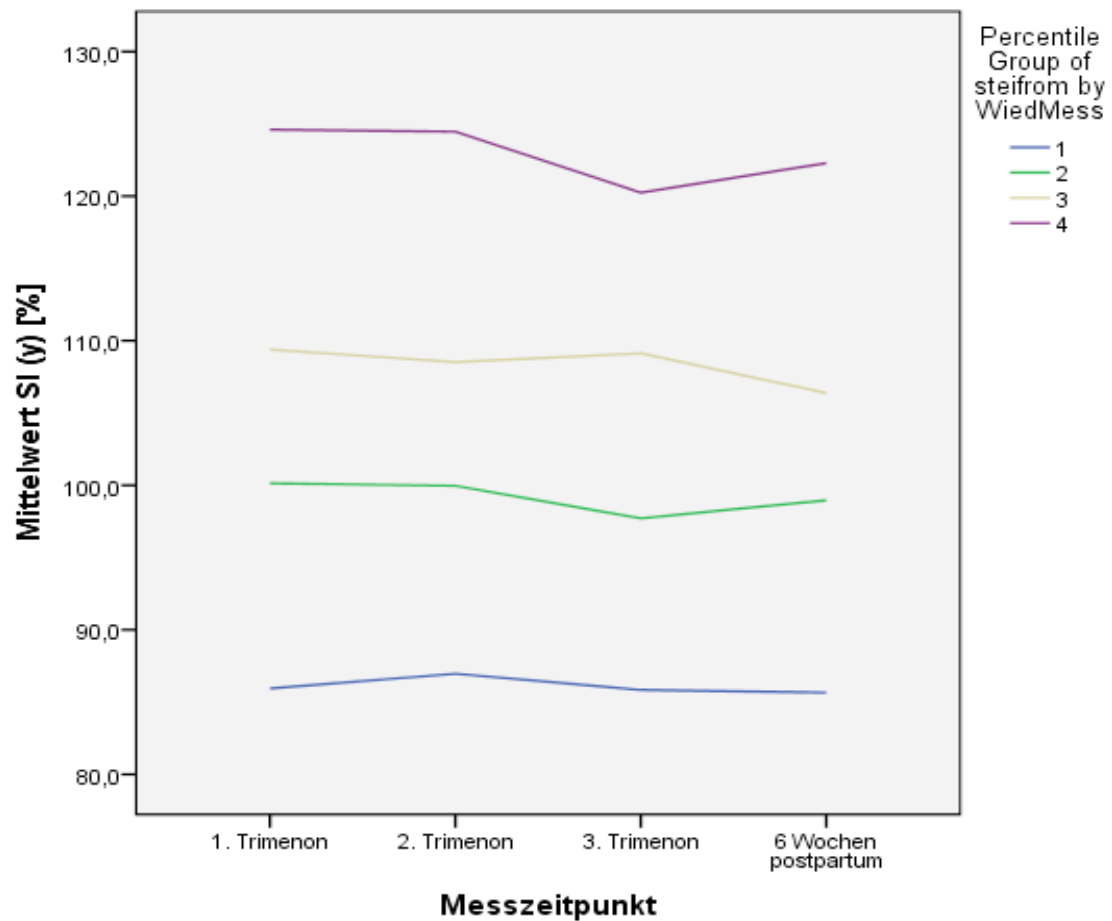


Abbildung 9 Verlauf Steifigkeit nach Ausgangswert 1. Trimenon

Tabelle 39 Verteilung des T-Score aus dem 1. Trimenon nach WHO- Definition

	Osteoporose T-Score < -2.5			Osteopenie T-Score -1 to -2.5			unauff T-Score > -1		
	N	Min	Max	N	Min	Max	N	Min	Max
QUS T-Score	2	-2,72	-2,62	11	-2,36	-1,13	88	-0,79	3,34

Tabelle 40 Verteilung des T-Score aus dem 1. Trimenon nach Perzentilen

	1			2			3		
	N	Min	Max	N	Min	Max	N	Min	Max
QUS T-Score	33	-2,72	-0,08	34	-0,07	0,78	34	0,79	3,34

3.5.1 Ultraschall - Messwerte nach Messzeitpunkten

Die in der Tabelle 41 aufgeführten Daten stellen einen signifikanten Abfall des T-Score im dritten Trimenon im Vergleich zum zweiten Trimenon dar. Es ergaben sich keine Unterschiede in Größe Gewicht, BMI.

Tabelle 41 Verlauf des QUS zwischen ausgewählten Zeitpunkten (N=101)
Ultraschallmesswerte 1. Trimenon minus 3. Trimenon

	Mean	Median	SD	tv* p
SI jung 1.-3. Trimenon	-1,79	-2,00	7,30	-2,72 0,006
SI alterskorr. 1.-3. Trimenon	-1,23	-2,00	8,07	-1,84 n.s.
T-Score 1.-3. Trimenon	-0,12	-0,18	0,59	-2,39 0,016
Z-Score 1.-3. Trimenon	-0,11	-0,16	0,58	-2,24 0,024

* Wilcoxon-Test

3.5.2 Einfluss vorausgegangener Schwangerschaften auf den Verlauf der Ultraschallmesswerte

Tabelle 42 Verlauf QUS zwischen ausgewählten Zeitpunkten für Erst- und Mehrfachgebärende (N=42 zu N=59)

	Erstgebärende			Mehrfach gebärende			Gesamt			zw. Grup	Innerhalb Grup. Erstgeb.. [§]	innerhalb Grup. Mehrfachgeb.. [§]
	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	tv p	tv p	tv p
SI young 1.-3. Trime	-2,63	-2,50	6,41	-1,19	-2,00	7,86	-1,79	-2,00	7,30	-0,717 0,473	-2,58 0,009	-1,45 n.s.
SI agerel. 1.-3. Trime	-2,56	-2,50	6,70	-0,28	-2,00	8,85	-1,23	-2,00	8,07	-1,220 0,222	-2,42 0,015	-0,41 n.s.
t-Score 1.-3. Trim	-0,20	-0,19	0,50	-0,06	-0,18	0,65	-0,12	-0,18	0,59	-0,947 0,343	-2,61 0,009	-0,97 n.s.
z-Score 1.-3. Trim	-0,20	-0,19	0,49	-0,05	-0,15	0,63	-0,11	-0,16	0,58	-0,992 0,321	-2,45 0,014	-0,88 n.s.

* U-Test nach Mann-Whitney [§] Wilcoxon-Test

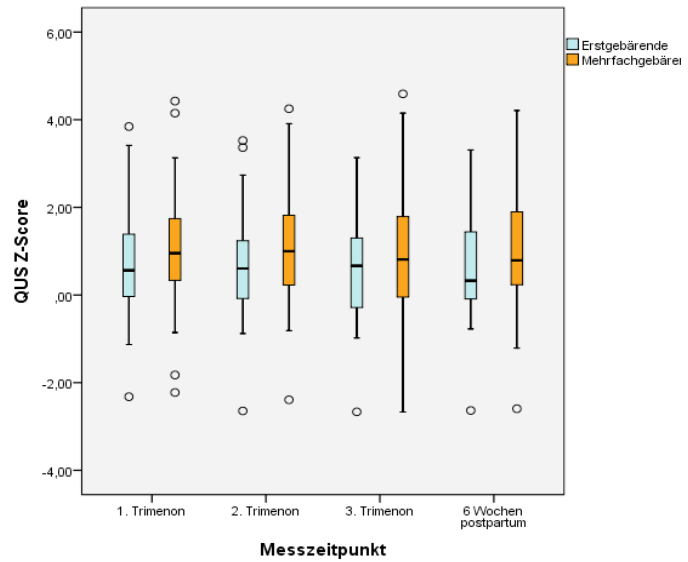
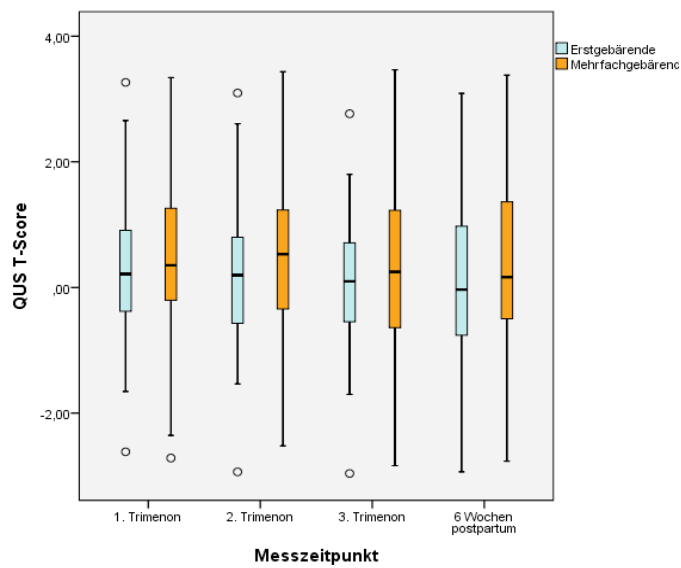
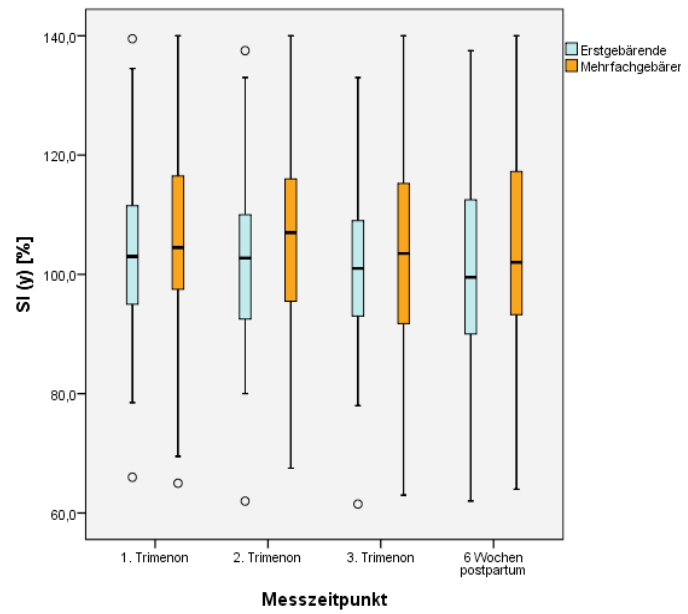
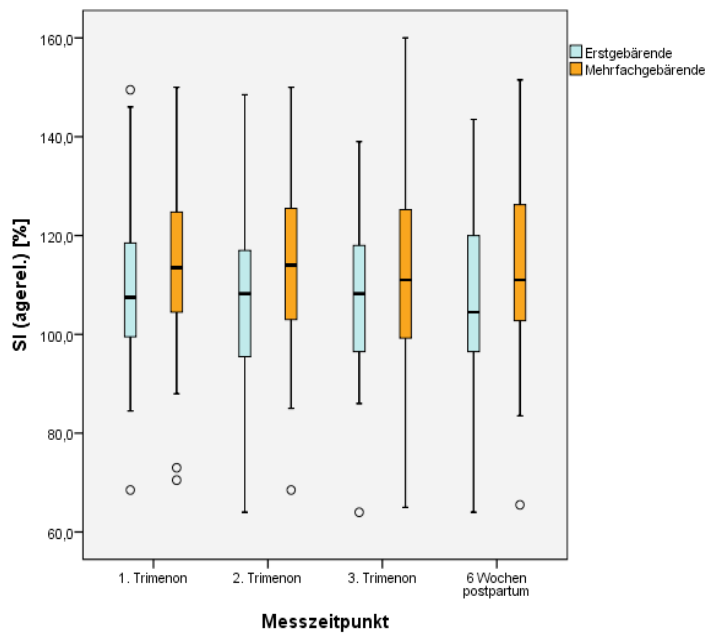


Abbildung 10 Verlauf QUS zwischen ausgewählten Zeitpunkten für Erst- und Mehrfachgebärende (N=42 zu N=59)

3.5.3 Osteoporose in Verwandtschaft und Verlauf der Ultraschallmesswerte

Tabelle 32 Osteoporose in der Verwandtschaft

	N	%
nein	77	76,2
ja	10	9,9
unbekannt	14	13,9
Gesamt	101	100,0

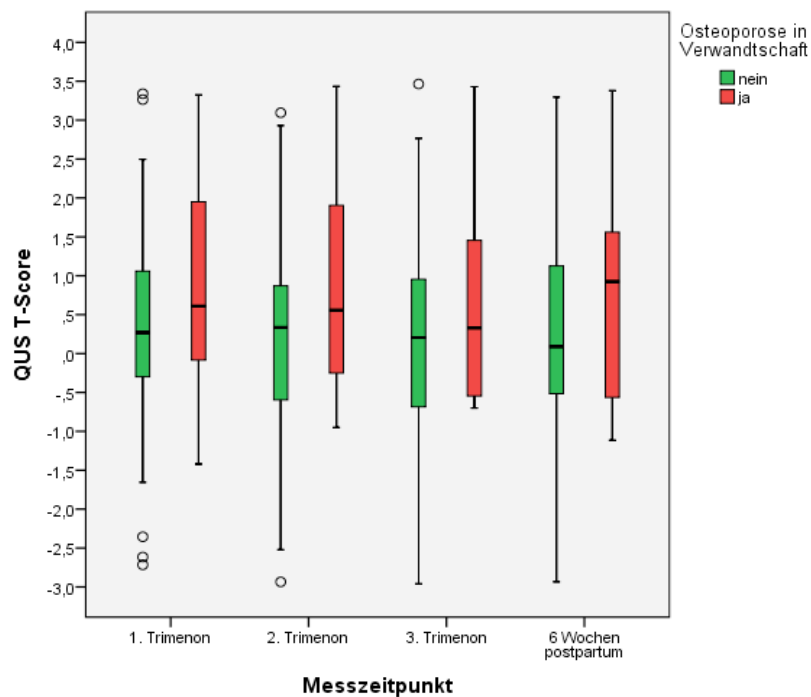


Abbildung 11 T-Score-Verlauf nach Osteoporose in der Verwandtschaft

Es gibt keine signifikanten Unterschiede (U-Test nach Mann-Whitney) hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, BMI und vorausgegangenen Stillmonaten zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens einer Osteoporose in der Verwandtschaft. Allerdings kann aufgrund der Gruppengröße nicht die rein maternale Linie verfolgt

und unterteilt werden. Der U-Test nach Mann-Whitney zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

3.5.4 Einfluss von Sport auf den Ultraschallmesswertverlauf

Tabelle 29 Sportliche Betätigung qualitativ

	N	%
nein	55	54,5
ja	46	45,5
unbekannt	0	0,0
Gesamt	101	100,0

Tabelle 30 Sport im Sportverein

	N	%
ja	14	13,9
nein	77	76,2
unbekannt	10	9,9
Gesamt	101	100,0

Tabelle 31 Sportliche Betätigung quantitativ (Stunden Sport pro Woche)

	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Sport Std Woche	41	3,0	2,3	2,0	1,0	10,0

Sport ist nicht gleichverteilt zwischen Erst- und Mehrfachgebärenden. Der Chi²-Test ($\chi^2=7,75$; $p=0,005$) ist signifikant unterschiedlich.

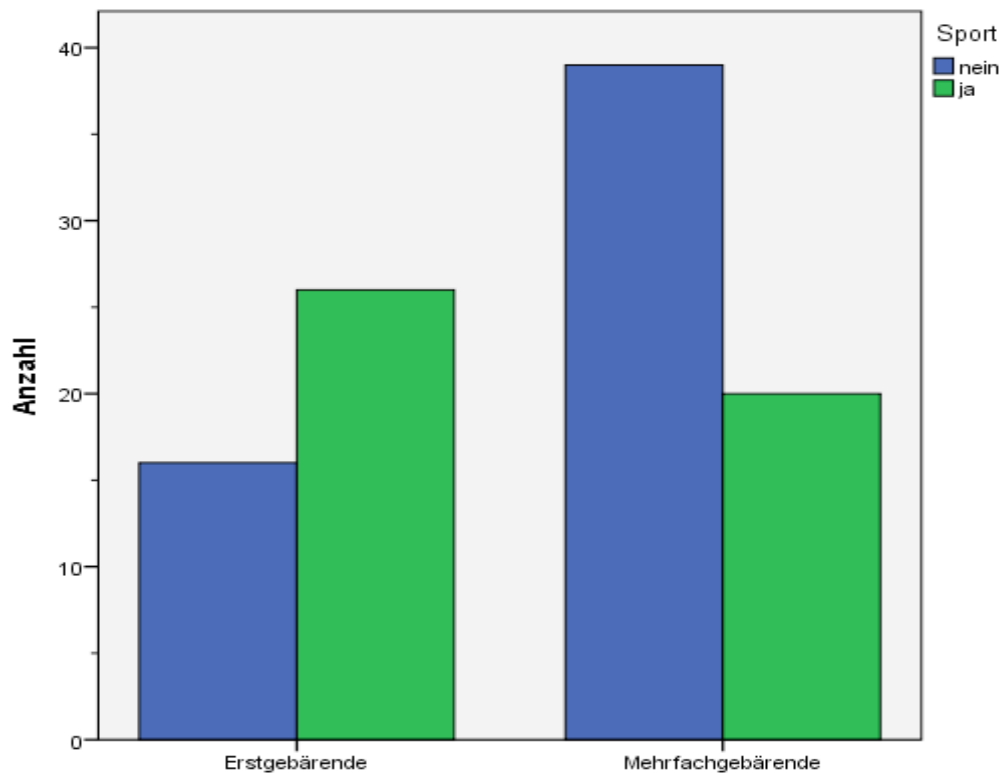


Abbildung 12 Verteilung sportliche Betätigung auf Erst- und Mehrfachgebärende

Primiparae, die anamnestisch wenig körperliche Betätigung während der Adoleszenz hatten, haben das größte Risiko, einen Verlust der Knochendichte (BMD, bone mineral density) während der Schwangerschaft zu erleiden. Alle gemessenen Parameter in dieser Subgruppe zeigten einen signifikanten Abfall des T-Score (T-Score -2.22, $p=0.025$), Z-Score (Z-Score -2.17, $p=0.029$) und SI (SI -2.4, $p=0.016$) im Verlaufe der Schwangerschaft.

Tabelle 43

Sport und Ultraschallmesswertveränderungen

	No-Sports			Sport			Gesamt			Innerhalb No- Sport. [§]	Innerhalb Sport. [§]
	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	Mean	Median	SD	tv p	tv p
SI jung 1.- 3. Trimenon	-2,27	-3,50	7,71	-1,22	-0,75	6,81	-1,79	-2,00	7,30	-2,23 0,025	-1,55 n.s.
SI alters- korr. 1.-3. Trimenon	-1,94	-3,50	8,41	-0,38	0,25	7,64	-1,23	-2,00	8,07	-1,81 n.s.	-0,67 n.s.
T-Score 1.- 3. Trimenon	-0,15	-0,28	0,63	-0,08	-0,07	0,54	-0,12	-0,18	0,59	-1,88 n.s.	-1,38 n.s.
Z-Score 1.- 3. Trimenon	-0,14	-0,26	0,61	-0,08	-0,07	0,54	-0,11	-0,16	0,58	-1,77 n.s.	-1,27 n.s.

[§] Wilcoxon-Test

Tabelle 44 Sport Erst-/Mehrfachgebärende und Ultraschallmesswertveränderungen

	Erstgebärende & kein Sport				Mehrfachgebärende & Sport				Gesamt				Innerhalb Erst & kein Sport. [§]	Inner- halb Mehr & Sport. [§]
	N	Mean	Me- dian	SD	N	Mean	Me- dian	SD	N	Mean	Me- dian	SD	tv p	tv p
SI jung 1.- 3. Trime- non	16	-1,28	-1,75	7,16	20	1,70	,00	6,95	36	,38	- 1,25	7,10	-0,95 n.s.	-0,71 n.s.
SI alters 1.- 3. Trime- non	16	-1,34	-2,25	7,60	20	3,43	2,75	7,88	36	1,31	-,25	8,02	-0,88 n.s.	-1,60 n.s.
T-Score 1.- 3. Trime- non	16	-,10	-,16	,55	20	,16	,11	,56	36	,05	-,11	,56	-3,03 0,002	-0,69 n.s.
Z-Score 1.- 3. Trime- non	16	-,09	-,16	,54	20	,16	,11	,55	36	,05	-,12	,55	-0,87 n.s.	-0,80 n.s.

[§] Wilcoxon-Test

Es scheint so zu sein, dass Patientinnen mit der Prädisposition, keinen regelmäßigen Sport in der Kindheit und Jugend gemacht zu haben und Erstgebärende zu sein, signifikant stärkere Abfälle der Knochendichtemesswerte während Schwangerschaft und auch in der Stillzeit nach der Geburt aufweisen.

3.5.5 Body-Mass-Index (BMI) und Verlauf der Ultraschallmesswerte

Tabelle 45 BMI (2 Gruppen) und Ultraschallmesswertveränderungen

	<25 J. (N=75)			≥25 J. (N=26)			Gesamt (N=101)			<25 J.	≥25 J.
	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	tv p	tv p
SI jung 1.-3. Trimenon	-2,23	-3,50	6,68	-0,52	-0,50	8,86	-1,79	-2,00	7,30	-2,89 0,003	-0,28 n.s.
SI alters. 1.-3. Trimenon	-1,71	-3,50	7,32	0,17	-1,25	9,96	-1,23	-2,00	8,07	-2,21 0,027	-0,08 n.s.
T-Score 1.-3. trimenon	-0,16	-0,28	0,53	0,00	-0,02	0,73	-0,12	-0,18	0,59	-2,74 0,006	-0,03 n.s.
Z-Score 1.-3. Trimenon	-0,15	-0,26	0,51	0,01	0,00	0,74	-0,11	-0,16	0,58	-2,62 0,008	-0,07 n.s.

^s Wilcoxon-Test

Eine signifikante Abnahme des SI ($p = 0.003$), T-Score ($p = 0.006$) und Z-Score ($p = 0.008$) war bei Probandinnen mit einem BMI < 25 während der Schwangerschaft zu beobachten, ein Phänomen, das bei übergewichtigen Probandinnen (BMI > 25) nicht auftrat; hier konnte kein signifikanter Abfall der Parameter gesehen werden. Der U-Test nach Mann-Whitney zeigt keine signifikanten Altersunterschied zwischen den beiden BMI-Gruppen ($Z=0,95$; $p=0,345$); ein Alterseffekt kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden.

Es scheint so zu sein, dass, wie hypothetisch angenommen, ein höherer BMI zum Beginn der Schwangerschaft einen signifikant geringeren Knochendichteabfall in der Schwangerschaft (zwischen 1. und 3. Trimenon) zur Folge hat.

3.5.6 Alter und Verlauf der Ultraschallmesswerte

Es wurden zwei verschiedene Gruppierungen vorgenommen:

2 Gruppen (< 35 "junge" vs ≥ 35 "alte")

3 Gruppen (< 30 ; $30-35$; > 35)

Verlauf von QUS für diese 2 bzw. 3 Gruppen.

Tabelle 46

Alter (3 Gruppen) und Messwertveränderungen

	<30 J. (N=28)			30-35 J. (N=27)			>35 J. (N=46)			Gesamt (N=101)			<30 J.	30-35 J.	>35 J.
	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	tv p	tv p	tv p
SI jung 1.-3. Trimenon	-1,71	-4,00	7,25	-1,43	-0,50	6,78	-2,05	-2,25	7,75	-1,79	-2,00	7,30	-1,72 (0,085)	-1,05 n.s.	-1,84 (0,065)
SI alters. 1.-3. Trimenon	-1,14	-3,50	8,10	-0,39	-0,50	7,81	-1,77	-2,25	8,33	-1,23	-2,00	8,07	-1,23 n.s.	-0,16 n.s.	-1,47 n.s.
T-Score 1.-3. Trimenon	-0,10	-0,28	0,60	-0,08	-0,01	0,53	-0,15	-0,19	0,63	-0,12	-0,18	0,59	-1,34 n.s.	-0,80 n.s.	-1,72 (0,084)
Z-Score 1.-3. Trimenon	-0,10	-0,28	0,61	-0,07	0,00	0,52	-0,14	-0,18	0,60	-0,11	-0,16	0,58	-1,34 n.s.	-0,59 n.s.	-1,59 n.s.

§ Wilcoxon-Test

Tabelle 47

Alter (2 Gruppen) und Messwertveränderungen

	<35 J. (N=68)			≥35 J. (N=33)			Gesamt (N=101)			<35 J.	≥35 J.
	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	Mean	Med	SD	tv p	tv p
SI jung 1.-3. Trimenon	-1,74	-2,75	7,74	-1,89	-0,50	6,40	-1,79	-2,00	7,30	-2,16 0,03	-1,72 n.s.
SI alters. 1.-3. Trimenon	-1,33	-2,50	8,44	-1,02	-0,50	7,37	-1,23	-2,00	8,07	-1,64 n.s.	-0,80 n.s.
T-Score 1.-3. Trimenon	-0,12	-0,19	0,63	-0,12	-0,04	0,50	-0,12	-0,18	0,59	-1,84 n.s.	-1,44 n.s.
Z-Score 1.-3. Trimenon	-0,11	-0,21	0,62	-0,11	-0,04	0,49	-0,11	-0,16	0,58	-1,76 n.s.	-1,25 n.s.

§ Wilcoxon-Test

Es scheint eine Tendenz zu geben, dass Frauen im Alter von > 35 Jahren während der Schwangerschaft deutlich weniger Knochendichteverlust haben als Frauen im Alter von < 35 Jahren. Ein dahinterliegender Effekt des Status Erstgebärende versus Mehrgebärende scheint nicht vorzuliegen, da der Chi²-Test ($\chi^2=1,37$; $p=0,2,41$)

nicht signifikant ist. Allerdings ist die Kombination Sport und Mehrgebärende, die in der vorherigen Analyse mit einem geringeren Knochendichteverlust einher ging, laut Chi²-Test ($\chi^2=3,76$; $p=0,052$) marginal signifikant seltener bei jungen Frauen < 35 Jahren zu finden. Es findet sich bei Frauen < 35 Jahren häufiger ein stärkerer und signifikanter Knochendichteverlust während der Schwangerschaft und sie sind häufiger Erstgebärende und machen keinen Sport; sie stellen also scheinbar eine Gruppe mit erhöhtem Risiko dar, während der Schwangerschaft einen höheren Knochendichteverlust zu erleiden.

Zum Verlauf der Messwerte während der Stillzeit wird in einer weiteren gesonderten Arbeit eingegangen werden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen für das Verhalten der Messwerte für das relative Frakturrisiko einen Abfall im Verlauf der Schwangerschaft. Unterstrichen werden diese Ergebnisse durch einen signifikanten Abfall der Werte für den T-Score und den Steifigkeitsindex (SI) während dieses Beobachtungszeitraums.

Osteoporose war während der Zeit der Schwangerschaft und Stillzeit in der Vergangenheit noch nicht umfassend untersucht worden. Es gibt nur einige wenige Studien, die sich mit Veränderungen der Knochenmasse, Knochendichte oder dem Knochenumbau in dieser Subgruppe von Frauen beschäftigen. Ein Novum und daher Besonderheit dieser Studie ist der Langzeit-Beobachtungszeitraum über zwei Jahre mit einer Gesamtzahl von 6 Messungen an insgesamt 101 Probandinnen.

Generell hat sich die Dual-Energy - X-Ray - Absorptiometrie (DXA) als Standard-Methode etabliert, um Veränderungen des relativen Frakturrisikos zu evaluieren; aufgrund der Anwendung ionisierter Strahlen ist diese Vorgehensweise jedoch obsolet als generelle Untersuchungsmethode während der Schwangerschaft. Wenngleich die bei der DXA freigesetzte Strahlendosis von 0.1 mSv als sehr gering eingestuft werden kann, sollte dieses Verfahren während der Schwangerschaft nur in Ausnahmefällen, z.B. einer vermuteten Schwangerschaft-assoziierten Osteoporose zur Anwendung kommen (73).

Zu Beginn der Ära der Untersuchungen am Knochen kamen Methoden der Single-Photon-Absorptiometrie und DXA bei Schwangeren zur Anwendung. Diese Untersuchungen zeigten jedoch keine einheitlichen Ergebnisse (23,25,28,82,83, 92,125). Ergebnisse von Untersuchungen der jüngeren Vergangenheit deuten auf einen moderaten Verlust an Knochenmasse der Trabekelstruktur im Knochen der Wirbel und der Hüfte während der Gravidität (59-73,106).

Frauen, die vier oder mehr Schwangerschaften durchlaufen hatten, zeigten keinesfalls geringere BMD-Werte als Frauen nach nur einer bzw. zwei Schwangerschaften (106). Møller et al. zeigten in einer neueren Studie einen signifikanten Abfall der BMD Schwangerer im Bereich der Lendenwirbelsäule, ($1.8 \pm 0.5\%$), der Hüfte (3.2

$\pm 0.5\%$) sowie im gesamten Skelett ($2.4 \pm 0.3\%$) und dem distalen Unterarm ($4.2 \pm 0.7\%$) im Vergleich zur Alters-Kontrollgruppe. In jener Studie wurden vor, während der Schwangerschaft und in der Stillzeit 7 Messungen durchgeführt. Ausgehend von zunächst 153 in jene Studie aufgenommenen Probandinnen konnten alle Messungen bei 71 Patientinnen erhoben werden und diese Studie galt damit als größte Langzeitstudie in dieser Hinsicht (97).

In dieser vorliegenden Studie konnten Veränderungen der Ultraschallmesswerte für das relative Frakturrisiko (QUS) nachgewiesen werden ohne Verwendung ionisierender Strahlen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Aguado et al konnte hier ein signifikanter Abfall der Ultraschall-Leitungsgeschwindigkeit (speed of sound, SOS) und der „bone transmission time“ (BTT) während der Schwangerschaft aufgezeigt werden. Jene Messungen wurden während jedem Schwangerschaftstrimester an den Phalangen durchgeführt (3,63). Der hier beobachtete Abfall der Messwerte trat unabhängig auf von osteoporosekorrelierten Risikofaktoren und Zunahme von Körpergewicht. Obwohl Ergebnisse quantitativer Ultraschallmessungen der Phalangen in der Lage sind, Frakturen von Hüft-, Wirbel- und anderen Knochen vorherzusagen (136), sind es mehr Querschnittsstudien und prospektive Studien von QUS am Os calcaneus, die eine mit DXA-Untersuchungen vergleichbare Vorhersagewahrscheinlichkeit für Knochenbrüche belegen können (34,54). Yamaga et al veröffentlichten als erste eine Langzeit-Studie, die die Schallgeschwindigkeit (speed of sound, SOS) und den Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA) am Os calcaneus bei 18 gesunden Frauen während der Schwangerschaft und Folgezeit untersuchte. Sogar in dieser kleinen Kohorte konnte ein signifikanter Abfall von SOS und BUA im dritten Schwangerschaftstrimester im Vergleich zur Frühgravidität gesehen werden (138). Basierend auf der Feststellung, dass die Ultraschall-Messvariablen während der Schwangerschaft abnehmen, kann daraus geschlossen werden, dass es zu einem Verlust an Knochenmasse in dieser Periode kommt. Dieselbe Studiengruppe berichtet über eine Aktivierung von biochemischen Markern, die mit einem erhöhten Knochenumbau einhergehen. Erhöhte Spiegel für biochemische Indikatoren erhöhter Knochen-Resorptionsrate, wie Serum-Typ-1 Kollagen C-Telopeptide (CTX), Carboxy-Terminal-Telopeptid von Typ 1-Kollagen (ICTP) und Tartrat-resistente Phosphatase wie auch für eine erhöhte Knochenumbaurate (bone remo-

delling), Alkalische Phosphatase (AP) und N-terminale Pro-Peptide von Typ-1-Kollagen (PINP) konnten gefunden werden (3,62,138).

Trotz dieser nachgewiesenen erhöhten Knochenumbaurate während der Schwangerschaft konnte kein signifikanter Einfluss dieser Periode auf das Verhalten der Ultraschallmesswerte für Frakturrisiko am Knochen (QUS) und dem Auftreten manifester Knochenfrakturen im späteren Leben festgestellt werden, wie in einer multi-zentrischen Matched-Pair-Analyse und einer multiplen linearen Regressions-Analyse an 2080 menopausalen Frauen gezeigt wurde (46).

Dahingegen gibt es zwei gegenwärtige Studien basierend auf DXA-Messungen bei postmenopausalen Frauen, die über davon abweichende Ergebnisse berichten.

Neben einem möglichen Einfluss einer längeren Laktationsperiode auf ein erhöhtes Osteoporoserisiko im weiteren Lebensverlauf wurde hier einer höheren Multiparität ein möglicher Schutzeffekt für ein späteres Osteoporoserisiko zugeschrieben (107,131).

Obwohl diese Studie ein Follow-up von 101 Probandinnen mit einer ausführlichen Risiko-Evaluation darstellt, ist diese Kohorte zu klein, um statistisch signifikante Ergebnisse in allen Untergruppen zu liefern.

Hervorzuheben ist, dass Frauen, die ihr erstes Kind erwarteten und gleichzeitig während ihrer Adoleszenz wenig körperliche Betätigung erfahren hatten, häufiger auffällige Messwerte hatten, die mit einem hohen Frakturrisiko einhergingen. Diese Ergebnisse korrespondieren mit klinischen Beobachtungen (68,72,127).

Jüngere Frauen zeigen größere Schwankungen der Messwerte für das relative Frakturrisiko. Erklärt werden könnte dies durch Koinzidenz einer Schwangerschaft mit einer noch nicht voll entwickelten endgültigen Knochenmasse (peak bone mass). Die Tatsache, dass übergewichtige Frauen mit einem BMI > 25 ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer osteoporosebedingten Fraktur haben, ist möglicherweise einem erhöhten Östrogenlevel im adipösen Fettgewebe zuzuschreiben.

5 Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie konnte einen signifikanten Abfall des T-Score und Steifigkeitsindex (SI) im Verlauf der Schwangerschaft vom zweiten zum dritten Trimester nachweisen. Dies geht einher mit einem erhöhten Bedarf an Kalzium und folgendem Verlust an Knochendichte (BMD) während der Hochphase fetalen Wachstums am Ende der Schwangerschaft. Junge Primiparae ohne anamnestische körperliche Betätigung zeigten dabei Ultraschallmesswerte, die auf das höchste Risiko für Knochenfrakturen hindeuteten. Eine mögliche spätere Normalisierung der Messwerte weist dabei auf mögliche molekulare und biochemische Mechanismen hin, die Gegenstand weiteren Untersuchungen bleiben müssen.

5.2. Summary

A significant decrease of QUS - t-score and SI variables from the second to third trimester of pregnancy could be shown in this study. An increasing demand of calcium and loss of bone mass density (BMD) during the phase of maximum fetal growth rate at the end of pregnancy correlates with this. Ultrasoundmeasurements showed levels for the highest risk for bonefractures during pregnancy in young primiparae without any prior bodily exercise during adolescence. Eventual later return to average-level measurements indicating bone-recovery may be caused by molecular and biochemical mechanisms as yet to be left to further investigations.

1. Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia GC, Maggi S, Sinigaglia L, Filipponi P, Crepald G.
Effect of age, weight and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound in premenopausal women: the ESOPO study.
Calcif Tissue Int. 2004 Apr;74(4):317-21
- 1a. Abbas SK, Pickard DW, Illingworth D, Storer J, Purdie DW et al
Measurement of parathyroid hormone-related protein in extracts of fetal Parathyroid glands and placental membranes.
J.Endocrinol.1990; 124 (2): 319-325
2. Affinito P, Tommaselli GA, Di Carlo C, Guida F, Nappi C,
Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study.
J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2314
3. Aguado F, Revilla M, Hernandez ER, Menendez M, Cortes-Prieto J, Villa LF, Rico H.
Ultrasonographic bone velocity in pregnancy: A longitudinal study.
Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1016-21
4. Anderer, G., L. Hellmeyer, P. Hadji
Clinical Management of a Pregnant Patient with Type 1 Osteogenesis Imperfecta Using Quantitative Ultrasonomtry-
A Case Report
Ultraschall in Med 2008; 29(2): 201-204
DOI: 10.1055/s-2006-927241

5. Anderer, G., L. Hellmeyer, P. Hadji
Leptinspiegel und Knochendichte im Verlauf der Schwangerschaft
Geburtsh Frauenheilk 2006; 67 -PO_G_01_42
DOI: 10.1005/s-2006-952460
6. Bartl, R.
Osteoporose-Diagnostik, Prävention und Therapie
Lege artis 2012; 2: xxx-xxx
4. Auflage Stuttgart: Thieme; 2011
7. Bartl, R.
Prävention und Therapie der Osteoporose. Stellenwert von Calcium und Vitamin D
Pharmazie in unserer Zeit, Vol 38, Iss 3, pag.252-261, Mai 2009
DOI: 10.1002/pauz.200800315
8. Benson, Byron W., D.D.S., M.S. and Jay D. Shulman, D.M.D., M.A., M.S.P.H
Inclusion of Tobacco Exposure as a Predictive Factor for Decreased Bone Mineral Content
Nicotine Tob Res (2005) 7 (5): 719-724.
DOI: 10.1080/14622200500259119
9. Bertelloni, S., G. I. Baroncelli A. Pelletti, R. Battini, G. Saggese
Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women
Calcified tissue international, ISSN 1432-0827, Vol 54 (3,19949
P. 195-197
DOI: 10.1007/BF00301677
10. Bikas, D., R. Ahner, P. Husslein
Physiologie des mütterlichen Organismus
in: Schneider, H., P. Husslein, K.T.M. Schneider (eds)
„Die Geburtshilfe“, Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag 2004:

11. Black, A.J., R. Reid, D.M. Reid, A.G. MacDonald, W.D. Fraser
Effect of pregnancy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in a patient with juvenile idiopathic osteoporosis
J Bone Miner Res. 2003 Jan; 18 (1): 167-171
12. Black, A.J., J. Topping, B.Durham, R.G. Farquharson, W.D. Fraser
A Detailed Assessment of Alterations in Bone Turnover, Calcium Homoeostasis and Bone Density in Normal Pregnancy
J Bone Miner Res, 15: 557-563
DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.3.557
13. Blake, GM, Fogelman I.
Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry
Semin.Nucl.Med. 1997; 27 (3): 210-228
14. Böttcher, V
Marker des Knochenabbaus (Gesamtpyrolidine im Urin, HPLC-Methode unter standartisierten Bedingungen) während Gravidität und Laktation
Inauguraldissertation 2005 Universität Heidelberg
15. Bowden, S.J.,J.F. Emly, S.V. Hughes, G. Powell, A. Ahmed, M.J. Whittle, J.G. Ratcliffe, W.A. Ratcliffe
Parathyroid hormone-related protein in human term placenta and membranes
J Endocrinol 1994, Aug: 142(2): 217-22

16. Bret, J.
A new syndrome; pregnancy osteoporosis or post-pregnancy osteoporosis
Presse Med. 1955; 63 (75): 1549
17. Cabrera, L., J.Schreier
Schwangerschaftsassozierte Osteoporose (SAOP) und transiente Osteoporose (TOP) der Hüfte in der Schwangerschaft
Geburtsh Frauenheilk 2011; 71 - B12
DOI: 10.2055/s-0031-1295380
18. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH, Kiewiet RM, Klaver CC, Simon ME, Zilkens MC
Osteoporotic Vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause.
J Clin Endocrinol Metab.2014 Apr;99(4):1107-11
19. Canalis, E., G. Mazziotti, A. Giustina, J.P. Bilezikian
Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy
Osteoporos Int (2007) 18: 1319-1328
DOI: 10.1007/s00198-007-0394-0
20. Cancelo Hidalgo M.J.
Osteoporosis during pregnancy and breastfeeding
Rev Osteoporos Metab Miner 2012 4; 2: 53-54
21. Chandra, K., P.C. Dhandra, M.M. Singh
Pregnancy-associated Osteoporosis (case report)
J Assoc Physicians India 1964; 12: 737-738

22. Chapuy, MC., Chapuy, P., Thomas, J.L., Hazard, M.C., Meunier, P.L.
Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in
elderly, institutionalized, vitamin D-deficient patients
Rev.Rhum.Engl.Ed 1996; 63 (2): 96-98
23. Christiansen C, Rodbro P, Heinlid B.
Unchanged total body calcium in normal human pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand 1976; 56: 217-9
24. Costa ML, Krupa FG, Rehder PM, Sousa MH, Costa-Paiva L, Cecatti JG
Forearm bone mineral density changes during postpartum
and the effects of breastfeeding, amenorrhea, body mass
index and contraceptive use.
Osteoporosis Int 2012; 23(6): 1691-8
25. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Viera NE
Calcium homeostasis and bone metabolism during pre
gnancy, lactation and postweaning: a longitudinal study.
Am J Clin Nutr 1995; 61: 514-23
26. Cummings, SR., Nevitt MC., Browner, WS., Stone, K., Fox, KM, Ensrud, KE.,
Cauley, J., Black, D., Vogt, TM.,
Risk factors for hip fracture in white women. Study of
Osteoporotic Fractures Research Group
N.Engl.J.Med. 1995; 332 (12): 767-773
27. Dahlman, T., H.E. Sjöberg, E. Bucht
Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperi
um. A longitudinal study
Acta Obstet Gynecol Scand. 1994 May; 73 (5): 393-8

- 27a. Diaz L, Sanchez I, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F,
Identification of a 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase
gene transcription product in cultures of human
syncytiotrophoblast cells.
J.Clin.Endocrin.Metab 2000; 85 (7):2543-2549
28. Drinkwater, B. L., C. H. Chestnut
Bone density changes during pregnancy and lactation in
active women: a longitudinal stud
Elsevier: Bone and Mineral Vol 124, Iss 2 Aug. 1991:
Pag. 153-160
DOI: 10.1016/0169-6009 (91) 9092-E
29. DVO - Leitlinien 2009 zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie
der Osteoporose bei Erwachsenen
Osteologie 4 / 2009
30. Faßbender, Pfeilschütter
Leitlinienbasierte Prävention, Diagnostik und Therapie
ISBN: 978-3-7945-2548-5 2008 Schattauer
31. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl
DA, Stepan JJ, deVernejoul MC, Kaufman JM,
IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteo-
porosis Pathology.
Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis and
management.
Osteoporos Int. 2012 Dec;23(12):2735-48
DOI: 10.1007/s00198-012-2030-x.Epub

32. Frost, M.L., G.M. Blake, I. Fogelman
Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound?
Osteoporos Int. 2000; 11 (4): 321-30
- 32a. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, Dryburgh FJ, Logue FC, Jenkins A, Kennedy J, Boyle IT
Changes in cllotrophic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy.
Eur.J.Endocrinol.1994;131 (4): 369-374
- 32b. GE Healthcare: Lunar Achilles InSight Lunar Achilles Express:
Operators Manual.
Revision 1; 2009
33. Genant, HK., Block, JE., Steiger, P., Gluer, CC., Smith, R.,
Quantitative computed tomography in assessment of Osteoporosis
Semin.Nucl.Med. 1987; 17 (4):316-333
- 33a. Givens MH, Macy IC,
Fetal and Neonatal Physiology
In: The chemical composition of the human fetus.
J Biol Chem. 1933; 102: 7-17
34. Gluer CC.
Quantitative ultrasound technique fort the assessment of osteoporosis: expert agreement of current status
J Bone Miner Res 1997; 12 (8): 1280-8
35. Gluer, CC., Barkmann R., Heller, M.,
Quantitative ultrasonic diagnosis for the assessment of osteoporosis
Z.Arztl.Fortb.Qualitätssich. 2000; 94 (6): 461-468

36. Gluer, CC., Eastell, R., Reid, DM., Felsenberg D., Roux, C., Barkmann, R., Timm, W., Blenk, T., Armbrecht, G., Stewart, A., Clowes, J., Thomasius, FE., Kolta, S.
Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study.
J.Bone Miner.Res. 2004; 19 (5): 782-79
37. Goldman, G.A., S. Friedmans et al.
Idiopathic transient osteoporosis of the hip in pregnancy
Int Journ Gyn Obstet 1994; 46 (3): 317-320
DOI: 10.1016/0020-7292 (94) 90412-x
38. Gómez de Tejada Romero, M.J., A.García Caballero, M.Groba Marco, A.Cárdenes León, J. Lázaro, M. Sosa Henríques
Pregnancy-associated osteoporosis. Presentation of 5 cases and long term monitoring
Rev Osteoporos Metab Miner 2012 4; 2: 57-62
39. Gourlay, ML., Brown, SA.,
Clinical considerations in premenopausal osteoporosis
Arch.Intern.Med. 2004; 164 (6): 603-614
40. Gruber, H.E., D.H. Gutteridge, D.J. Baylink
Osteoporosis associated with pregnancy and lactation: Bone biopsy and skeletal features in three patients.
Elsevier 1984; 5 (4): 159-165
DOI: 10.1016/0221-8747 (84) 90023-7
41. Gur, A., K. Nas, R. Cevik, A.J. Sarac, S. Ataoglu, M.Karakoc
Influence of number of pregnancies on bone mineral density in postmenopausal women of different age groups

J Bone Miner Metab, 2003; 21 (4): 234-41

42. GSF= Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit in
der Helmholtz-Gesellschaft. EPCARD=European Program
Package for the Calculation of Aviation Route Doses. 2007
(GENERIC)
Ref Type: Internet Communication
43. Hadji, P.
Möglichkeiten und Grenzen der Quantitativen Ultrasonometrie in der
klinischen Praxis
Dtsch med Wochenschr 2003; 128(17):951-953
DOI: 10.1055/s-2003-38849
44. Hadji, P.
Endogene und exogene Östrogene
Gynäkologe 2005; 12: 1065-1073
45. Hadji, P., M. Kalder, J. Backhus, M. Gottschalk, O. Hars, K.D. Schulz
Age-associated changes in bone ultrasonometry of the os calcis
J Clin Densitom, 2002 Fall;5(3):297-303
46. Hadji, P., V. Ziller, M. Kalder, M. Gottschalk, L. Hellmeyer, O. Hars,
S. Schmidt, K.D Schulz
Influence of pregnancy and breast-feeding on quantitative ultrasono-
metry of bone in postmenopausal women
Climacteric, 2002 Sept;5(3):277-85
47. Hadji, P., M. Kalder, M. Meyer-Wittkopf, M. Gottschalk, K. Münstedt, O. Hars,
KD Schulz
Quantitative Ultrasonometrie (QUS) am Os calcaneus
bei Frauen. Erstellung eines deutschen Referrenzkollektives

Geburtsh Frauenheilk 2001;61(2). 70-74

DOI: 10.1055/s-2001-11163

48. Hadji, P., O. Hars, K. Görke, G. Emons, K.D. Schulz

Quantitative ultrasound of the os calcis in postmenopausal women
with spine and hip fracture

J Clin Densitom, 2000 Fall;3(3):233-9

49. Hadji, P., O. Hars, K. Bock

Age Changes of Calcaneal Ultrasonometry in Healthy German Women
Calcified Tissue International, 1999;65(2): 117-120

DOI: 10.1007/s00239900667

50. Hadji, P., O. Hars, C. Wüster, K. Bock, U.S. Alberts, H.G. Bohnet, G. Emons,
K.D. Schulz

Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better
than ultrasound velocity or attenuation alone

Maturitas, 1999 Mar 15;31(3):221-6

51. Hadji, P., G. Emons, K.D. Schulz

Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporoseprävention in der gynä-
kologischen Praxis

Frauenarzt, 2001; 42:3-13

52. Hadji, P., K. Bock, G. Emons, C. Wüster, K.D. Schulz

Früherkennung und Prävention der Osteoporose
Gynäkologe, 2002; 35: 518-526

- 52a. Hadji P., Klein S., Gothe H., Gol D., et al.

The epidemiology of osteoporosis – Bone Evaluation
Study (BEST): an analysis of routine health insurance data.

Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 52-7

53. Hannan, M.T., D.T. Felson, B. Dawson-Hughes, K.L. Tucker, L.A. Cupples, P.W. Wilson, D.P. Kiel
Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women:
The Framingham Osteoporosis study
J Bone Miner Res 2000; 4:710-720
54. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al.
Osteosonographic heel measurement to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study
Lancet 1996; 348: 511-4
55. Hanson L.
Use of the FRAX Screening Tool to Assess Fracture Risk in a Long-Term Care Facility.
Consult Pharm. 2003 Jul; 28(7):426-31
Doi: 10.4140/TCP.n.2013.426
56. Haram, K., H. Thordarson, T. Hervig
Calcium homeostasis in pregnancy and lactation
Acta Obstet.Gynecol.Scand, 1993; 72 (7):509-513
57. Haussler, B., H.Gothe, D.Gol, G. Glaeske, L.Pientka, D. Felsenberg
Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany: the BoneEVA Study
Osteoporos.Int. 2007; 18 (1): 77-84
58. Heim, U., M. Clauss, N. Bürki, T. Lutz, T. Ilchmann
Schwangerschaftsassozierte Osteoporose- Differentialdiagnose des banalen muskuloskelettalen Schmerzes“ in Schwangerschaft und Stillzeit
Der Orthopäde, Nov 2010;39(11):1051-1056
DOI: 10.1007/s00132-010-1657-6

59. Hellmeyer, L., J. Boeckhoff, B.J. Hackelöer, P. Hadji
Knochenerkrankungen in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Schwangerschaftsassozierte Osteoporose und transiente Osteoporose der Hüfte
Z Geburtshilfe Neonatol 2011; 215-PO07_03
DOI: 10.1055/s-0031-1293373
60. Hellmeyer, L., S. Schmidt, P. Hadji
Einfluss der normalen Schwangerschaft auf die Knochendichte und den Knochenmetabolismus
Geburtsh Frauenheilk 2006;67-PO_G_04_38
DOI: 10.1055/s-2006-952897
61. Hellmeyer, L., G. Anderer, V. Ziller, U. Wagner, S Schmidt, P. Hadji
Evaluierung der quantitativen Ultrasonometrie des Knochens bei Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften
Z Geburtshilfe Neonat 2006; 210(5): 179-183
DOI: 10.1055/s-2006-951742
62. Hellmeyer, L., V. Ziller, G. Anderer, A. Ossendorf, S. Schmidt, P. Hadji
Biochemical Markers of Bone Turnover during Pregnancy: A Longitudinal Study
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 506-510
DOI: 10.1055/s-2006-951627
63. Hellmeyer, L., A. Ossendorf, V. Ziller, I. Tekesin, S. Schmidt, P. Hadji
Quantitative ultrasonometry of the phalanges during pregnancy: a Longitudinal study
Climacteric 2006;9:226-451

DOI: 10.1080/136971306006048

64. Hellmeyer, L., P. Hadji, G. Anderer, V. Ziller, S. Schmidt
Evaluierung der Knochendichte mit Hilfe der quantitativen Ultraso-
nometrie bei Einlings-und Mehrlingsschwangerschaften
Z Geburtshilfe Neonatol 2005; 209-PO_11_5
DOI: 10.1055/s-2005-923274
65. Hellmeyer, L., P. Hadji, V. Ziller, U. Wagner, S. Schmidt
Knochenstoffwechsel in der Stillzeit
Geburtsh Frauenheilk 2004; 64: 1 - 6
DOI: 10.1055/s-2004-821030
66. Hellmeyer, L., P. Hadji, H. Minne, V. Ziller, U. Wagner, S. Schmidt
Schwangerschaftsassozierte Osteoporose
Frauenarzt 45 (2004) 9: 840-844
67. Hellmeyer, L., P. Hadji, V. Ziller, U. Wagner, S. Schmidt
Osteoporose in der Schwangerschaft
Geburtsh Frauenheilk 2004; 64: 38-45
DOI: 10.1055/s-2003-44696
68. Hellmeyer L, Kühnert M, Ziller V, Schmidt S, Hadji P.
The use of i.v. Biphosphonate in pregnancyassociated osteoporosis-
case study
Ex Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115 (2): 139-42
69. Hellmeyer, L., S. Schmidt, P. Hadji
Schwangerschaft und Stillzeit-Veränderungen des Knochen-
Stoffwechsels
Der Gynäkologe, 2007; 40(8): 615-620

70. Hellmeyer, L., P. Hadji et al
Schwangerschaftsassozierte Osteoporose. Eine häufig verkannte
Komplikation der Schwangerschaft und Stillzeit
Frauenarzt , 2004; 45(9): 840-844
71. Hellmeyer, L.,
Schwangerschaftsassozierte Osteoporose: Diagnostik und therapeu-
tische Optionen anhand von Fallbeispielen
Thieme Zentralbl Gynäk 2004; 126-P2_2
72. Hellmeyer L, Boekhoff J, Hadji P.
Treatment with teriparatide in a patient with pregnancy-associated
osteoporosis
Gynecol Endocrinol 2010; 26 (10): 725-8
73. Hellmeyer L, Hahn B, Fischer C, Hars O, Boekhoff J, Maier J, Hadji P
Calcaneal Quantitative Ultrasonometry (QUS) during pregnancy and
lactation: A longitudinal study
Osteoporos Int 2015, in press
74. Holmberg-Marttila D, Sievänen H, Tuimala R.
Changes in bone mineral density during pregnancy and postpartum:
prospective data on five women
Osteoporosis Int 1999; 10:41
75. Iwamoto J, Sato Y, Uzawa M, Matsumoto
Five-year follow-up of a woman with pregnancy and lactation-
associated osteoporosis and vertebral fractures
Ther Clin Risk Manag. 2012;8:195-9
Doi: 10.2147/TCRM.S30668.Epub 2012 Apr 10

- 75a. Javaid MK., Crozier SR., Harvey NC., Taylor P., Inskip HM.,
Godfrey KM., Cooper C.
Maternal and seasonal predictors of change in calcaneal
quantitative ultrasound during pregnancy.
J.Clin.Endocrin.Metab 2005; 90 (9): 5182-5187
76. Jung, D., W. Reinhardt, J.Jagla
Bilateral spontaneous femoral neck fracture in severe pregnancy
osteoporosis
Chirurg, 1978; 49 (8): 523-524
77. Kalkwarf HJ, Specker BL,
Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning
Obstet Gynecol 1995;86(1): 26-32
78. Kalkwarf, H.J., B.L. Specker
Bone Mineral Changes During Pregnancy and Lactation
Endocrine 2002;17(1)49-53
DOI: 0969-711X/02/17:49-53
79. Kanis, JA., F. Borgstrom, C. De Laet, H. Johansson, O. Johnell, B. Jonsson,
A. Oden, N. Zethraeus, B. Pfleger, N. Khaltsev,
Assessment of fracture risk
Osteoporos.Int. 2005; 16 (6): 581-589
- 79a. Kanis, JA.,
WHO Scientific Group On The Assessment of Osteoporosis at
Primary Health Care Level
S.1-12. 2007
80. Karlsson, C., K.J. Obrant, M. Karlsson
Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans

Osteoporos Int. 2001;12(10):828-34

81. Kaur, M., D. Pearson, I. Godber, L. Lawson, P. Baker, D. Hosking
Longitudinal changes in bone mineral density during normal pregnancy
Bone 2003 Apr.;32(4):449-54
82. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH
Human lactation: forearm trabecular bone loss, increased bone turnover, and renal conservation of calcium and inorganic phosphate with recover of bone mass following weaning.
J Bone Miner Res 1990; 5: 361-9
83. Kent GN, Rice RI, Gutteridge DH, et al.
Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism
Osteoporos Int 1993; 3 (1): 44-7
84. Khovidhunkit, W., S. Epstein
Osteoporosis in pregnancy
Osteoporos.Int. 1996; 6 (5): 345-354
85. Kirby, B.J., L. Adeshirpour, J.P. Woodrow, J.J. Wysolmerski, N.A. Sims, A.C. Karaplis, C.S. Kovacs
Skeletal Recovery After Weaning Does not Require PTH
J Bone Miner Res. 2011 June; 26(6): 1242-1251
DOI: 10.1002/ibmr 339
86. Kolthoff, N., P. Eiken, B. Kristensen, S.P. Nielsen
Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study
Clinical Science (1998) 94, (405-412)

- 86a. Konnopka A., Jerusel N., Konig HH.
The health and economic consequences of osteopenia-
And osteoporosis attributable hip fractures in Germany:
Estimation for 2002 and projection until 2050.
Osteoporos Int 2009; 20: 1117-29
87. Kovacs, C.S., H.M. Kronenberg
Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy,
Puerperium and Lactation
Endocrine Reviews December 1, 1997;18(6): 832-87
88. Kovacs, C.S., G.E.H. Fuleihan
Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation
Endocrinol Metab Clin N Am 2006;35:21-51
89. Kovacs, C.S.,
Calcium and Bone Metabolism in Pregnancy and Lactation
JCFM, June 1, 2001;86(6):2344-2348
DOI: 10.1210/jc.86.6.2344
90. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M
Bone mineral density changes during lactation: maternal dietary and
biochemical correlates
Am J Clin Nutr 1997; 65:1738
91. Kyvernitakis I, Saeger U, Ziller V, Bauer,T, Seger-Pektas B, P. Hadji
The effect of Age, Sex Hormones and Bone Turnover Markers on
Calcaneal Quantitative Ultrasonometry in Healthy German Men
J Clin Densit.2013, in press.
92. Lamke B, Brundin J, Moberg P.
Changes of bone mineral content during pregnancy and lactation

93. Lissner I, Bengtsson C, Hansson T
Bone mineral content in relation to lactation history in pre- and postmenopausal women
Calcif Tissue Int 1991; 48:319
94. Lopez JM, Gonzales G, Reyes V, Compino C, Dias S
Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning
Osteoporos Int 1996; 6:153
95. Lübke, K., H. Riedel
Transiente regionale Osteoporose in der Schwangerschaft
Geburtsh Frauenheilk 2000; 60(7): 380-385
96. Mahadevan, S., V. Kumaravel, R. Bharath
Calcium and bone disorders in pregnancy
Indian J Endocr Metab 2012;16:358-63
97. Møller UK, Streym S, Mosekilde L
Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study
Osteoporos Int 2012; 23: 1213-1223
98. More, C., P. Bettembuk, H.P. Bhattoa, A. Balogh
The Effects of Pregnancy and Lactation on Bone Mineral Density
Osteoporos Int. (2001) 12: 732-737
99. Morii H
WHO Technical Report 921 „Prevention and Management of Osteoporosis

ClinCalcium. 2005 Apr;15(4):557-62

100. Naylor, K.E., P. Iqbal, C. Fledelius, R.B. Fraser, R. Eastell
The effect of pregnancy on bone density and bone turnover
J Bone Miner Res 2000 Jan;15(1):129-37

101. Nevitt, MC., SR. Cummings, KL. Stone, L.Palermo, DM. Black, DC. Bauer, HK. Genant, MC. Hochberg, KE. Ensrud, TA. Hillier, JA. Cauley
Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women \geq 65 years of age: the study of osteoporotic fractures
J.Bone Miner.Res. 2005; 20 (1): 131-140

102. Nordin, B.E., A. Roper
Postpregnancy osteoporosis: a syndrome?
Lancet 1955;1:431-4

103. Norén, L., S. Ostgaard, G. Johansson, H.C. Ostgaard
Lumbar back and posterior pelvic pain during pregnancy: a 3 year follow up
Eur Spine J. 2002 Jun; 11(3):267-71

104. Östgaard, H.C., G. Zetherström, E. Roos-Hansson
Back Pain in Relation to Pregnancy: A 6-Year Follow-Up
Spine 1997 15:2945-2950

105. Oleksik, A., P. Lips, A. Dawson, ME. Minshall, W.Shen, C. Cooper, J. Kanis
Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures
Miner.Res. 2000; 15 (7): 1384-1392

106. Oliveri B, Parisi MS, Zeni S, Mautalen C
Mineral and bone mass changes during pregnancy and lactation

Nutrition 2004; 20: 235-240

107. Okay DO, Okay E, Dogan E, Kurtulmus S, Acet F, Eftal Taner, C
Prolonged breast-feeding is an independent risk factor for
postmenopausal osteoporosis
Maturitas 2014; 77 (3): 249-54

108. O`Sullivan, M.S., A.B. Grey, R. Singh, I.R. Reid
Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis
Osteoporos. Int. (2006) 17: 1008-1012
DOI: 10.1007/s00198-006-0112-3

109. Paton, L.M., J.L. Alexander, C.A. Nowson, C. Margerison, M.G. Frame,
B. Kaymakci, J.D. Wark
Pregnancy and lactation have no longterm deleterious effect on
measure of bone mineral in healthy women: a twin study
Am J Clin Nutr. 2003 Mar;77(3):707-14

110. Pearson D., M. Kaur, P. San, N. Lawson, P. Baker, D. Hosking
Recovery of pregnancy mediated bone loss during lactation
Bone 2004 Mar;34(3):570-8

111. P. Peris, N. Guardens, A Monegal, F. Pons, I. Martinez de Ros, J. Munoz-
Gomez, M.J. Osaka
Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect
Clin.Exp.Rheumatol. 2002 Sept-Oct;20(5):697-700

112. Phillips, A.J., S.J. Ostlere, R. Smith
Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover?
Osteoporosis Int 2000;11(5):449-54
DOI: 10.1007.10912848

- 112a. Pluskiewicz W., Drozdowska B., Stolecki M.
Quantitative ultrasound at the hand phalanges in pregnancy:
A longitudinal study.
Ultrasound Med.Biol.2004; 30 (10): 1373-1378
113. Richter, K.
Schwangerschaftsassozierte Osteoporose
Inauguraldissertation, Philipps-Universität
Marburg a.d. Lahn, 2008
113. Ritchie LD., Fung EB., Halloran BP, Turnlund JR., Vann I., Cann CE., King JC.
A longitudinal study of calcium homeostasis during human
pregnancy and lactation and after resumption of menses
Am.J.Clin.Nutr. 1998; 67 (4): 693-701
- 113b. Ringe JD.,
Osteoporose
Thieme 1995;
114. Robbins, JA., AM. Schott, P. Garnero, PD Delmas, D. Hans, PJ. Meunier
Risk factor for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study
Osteoporos.Int. 2005; 16 (2): 149-154
115. Rubin, LA., GA. Hawker, VD. Peltekova, LJ Fielding, R. Ridout, DE. Cole
Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a
young female Canadian cohort
J. Bone Miner. Res. 1999; 14 (4): 633-643
116. Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Lord SR, March LM,
Schwarz J, Seibel MJ, Simpson JM
Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the
frail elderly

Osteoporos Int. 2007 18 (5): 603-10

117. Sarli, M., C. Hakim, P. Rey, J. Zanchetta

Osteoporosis during pregnancy and lactation. Report of eight cases
Medicina (B Aires). 2005;65(6):489-94

- 117a. Scheidt-Nave C., Starker A.

Osteoporoseprävalenz und assoziierte Versorgungsmuster bei Frauen
im Alter ab 45 Jahren in Deutschland.
Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung
Gesundheitsschutz 2005; 48: 1338-47

118. Schnabel M., G. Eser, V. Ziller, D. Mann, E. Mann, P. Hadji

Bone mineral density in postmenopausal women with proximal femo-
ral fractures-comparative study between quantitative ultrasonometry
and gold standard DXA
Zentralbl Chir. 2005 Oct; 130(5): 469-75

119. Schneider, S.

Auswirkungen der Schwangerschaft auf die mittels Ultrasonometrie
bestimmte Knochendichte
Inauguraldisertation Universität Tübingen 2009

- 119a. Seki K., Wada S., Nagata N., Nagata I.

Parathyroid hormone-related protein during pregnancy and the perina-
tal period.
Gynecol. Obstet. Invest 1994; 37 (2): 83-86

120. Silbergeld, E.K.,

Lead in Bone: Implications for Toxicology during Pregnancy and
Lactation
Environmental Health Perspectives, 1991;91:63-70

121. Smith, R., A.J. Phillips
Osteoporosis during pregnancy and its management
Scand J Rheumatol Suppl.. 1998;107:66-7
122. Smith R., N.A. Athanasou, S.J. Ostlere, S.E. Vipond
Pregnancy-associated osteoporosis
QJM, 1995 Dec;88(12):865-78
123. Spitz, J.
Vitamin D in der Schwangerschaft
Z.s.f. Orthomol. Med. 2012;10(1):11-17
DOI: 10.1055/s-0031-1298295
124. Sowers, M.
Pregnancy and Lactation as Risk Factors for Subsequent Bone Loss
and Osteoporosis
J Bone Miner Res, 1996 Aug; 11(8): 1052-1060
125. Sowers MF, Crutchfield MM, Jannausch ML
A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy
Obstet Gynecol 1991;77: 841-5
126. Sowers MF, Corton G, Shapiro B, et al.
Changes in bone mass with lactation
JAMA 1993; 269: 3130
- 126a. Sowers MF, Scholl T, Harris L, Jannausch M
Bone loss in adolescent and adult pregnant women.
Obstet.Gynecol.2000; 96 (2): 189-193
127. Stewart A., V. Kumar, DM. Reid
Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective
study

J.Bone Miner. Res. 2006; 21 (3): 413-418

128. To WWK., MWN Wong

Persistence of back pain symptoms after pregnancy and bone mineral density changes as measured by quantitative ultrasound- a two year longitudinal follow up study

BMC Musculoskeletal Disorders 2011,12:55

DOI: 10.1186/1471-2474-12-55

128a. To WWK, Wong MW., Leung TW.

Relationship between bone mineral density changes in pregnancy and maternal and pregnancy characteristics: a longitudinal study.

Acta Obstet.Gynecol.Scand. 2003; 82 (9): 820-827

129. To WWK., MWN. Wong

Back Pain Symptoms and Bone Mineral Density Changes in Pregnancy as Measured by Quantitative Ultrasound

Gynecol Obstet Invest 2009;67:36-41

DOI: 10.1159/0001158650

130. Topping, J., AJ. Black, RG. Farquarson, WD. Fraser,

Osteoporosis in pregnancy: more than postural backache

Prof. Care Mother. Child 1998; 8 (6): 147-150

130a. Trotter M., Hixon BB.,

Sequential changes in weight, density and percentage ash weight of human skeletons from an early fetal period through old age.

Anat Rec 179 (1):1-18

130b. Tranquilli AL., Giannubilo SR., Corradetti A.

Ultrasound measurement of pregnancy-induced changes in maternal bone mass: a longitudinal, cross-sectional and biochemical study.

131. Tsvetov G, Levy S, Benbassat C, Shraga-Slutsky I, Hirsch D
Influence of number of deliveries and total breastfeeding time on bone mineral density in premenopausal and young postmenopausal women
Maturitas 2014; 77 (3): 249-54
- 131a. Uemura H., Yasui T., Kiyokawa M., Kuwahara A., Ikawa H., Matsuzaki T., Maegawa M., Furumoto H., Irahara M.
Serum osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor during pregnancy and lactation and the relationship with calcium-regulating hormones and bone turnover markers.
Endocrinol. 2002; 174(2): 353-359
132. Ulrich, U., P.B. Miller, D.R. Eyre, Ch. Chestnut 3rd, H. Schlebusch, M.R. Soules
Bone remodeling and bone mineral density during pregnancy
Arch Gynec Obstet. 2003 Oct;268(4):309-16
133. Vogel, J.M., R.D. Wasnich, P.D. Ross
The clinical relevance of calcaneus bone mineral measurements:
a review
Bone and Mineral 1966 Oct;5(1): 35-58
134. Ward, K.A., J.E. Adams, M.Z. Mughal
Bone status during adolescence, pregnancy and lactation
Curr Opin Obstet Gynecol. 2005 Aug;17(4):435-9
- 134a. Whitehead M., Lane G., Young O., Campbell S., Abeyasekera G., Hillyard C.J., MacIntyre I., Phang K.G., Stevenson J.C.,
Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy
Br.Med.J.(Clin.Res.Ed) 1981; 283 (6283):10-12

- 134b. Weisman Y., Harell A., Edelstein S., David M., Spirer Z., Golander, A.
1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3
in vitro synthesis by human decidua and placenta.
Nature 1979; 281 (5729): 317-319
135. World Health Organization
Assessment of fracture risk and its application to screening for
postmenopausal osteoporosis
Technical Report Series 1994; 843
136. Wüster C, Albanese C, De Aloysio D, et al.
For the Phalangeal Osteosonogrammetry Study Group.
Age-related changes, diagnostic sensitivity and discrimination power
J Bone Miner Res 2000; 15:1603-14
137. Xu Y, Guo B, Gong J, Xu H, Bai Z
The correlation between calcaneus stiffness index calculated by
QUS and total body BMD assessed by DXA in Chinese children
and adolescents
J Bone Miner Metab. 2013 May 22
138. Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K
Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical
markers of bone turnover during pregnancy and puerperium:
a longitudinal study
J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(2): 752-6
139. Ziegler R.
Nebenschilddrüsen/ Calciumhomöostase/ Knochenstoffwechsel.
In: Meng W., R. Ziegler (eds.), Endokrinologie Grundlagen-Klinik-
Praxis

Jena: Gustav Fischer Verlag. 1997: 226-267

139a. Ziegler R

Bones and their diseases.I. Bone remodeling.

Dtsch.Med.Wochenschr. 1995; 120 (15): 531-532

140. Ziller VH.

Einfluss von Schwangerschaft und Stillzeit auf die Messergebnisse
der Quantitativen Ultrasonometrie der postmenopausalen Frau

Inauguraldissertation Philipps-Universität Marburg a.d.Lahn, 2004

141. Ziller, V., L. Hellmeyer, P. Hadji

Therapie der schwangerschaftsassozierten Osteoporose mit Teriparatid

Postervorstellung bei Osteologie-Kongress 2007

(Generic) Ref Type: Report

142. S3-Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen
Osteologischen Gesellschaften e.V.

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab
der Menopause, bei Männern ab dem 60.Lebensjahr

www.dv-osteologie.org 2006; 1-371

143. S3-Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissen-

schaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Prophylaxe, Diagno-
stik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem

60.Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen

www.dv-osteologie.org 2014; 1- 250

Tabelle 1: Häufigkeit der Messzeitpunkte in Relation zum errechneten Konzeptionszeitpunkt bzw. tatsächlichem Entbindungsdatum	27
Tabelle 2: Tolerierter Schwankungsbereich von 20% für Messzeitpunkte	28
Tabelle 3: Häufigkeit Messzeitpunkte relativ zum letzten Konzeptions- bzw. Entbindungsdatum	28
Tabelle 4: Patientinnen mit weniger als 6 Messungen	29
Tabelle 5: Gründe für fehlende Messungen	29
Tabelle 6: Fälle mit korrekter Messtoleranz	30
Tabelle 7: Basischarakteristika von 125' schwangeren Frauen	31
Tabelle 8: Basischarakteristika von 110' schwangeren Frauen	31
Tabelle 9: Basischarakteristika von 101' schwangeren Frauen	31
Tabelle 10: Anzahl der Geburten	34
Tabelle 11: Geburten und Gesamtstillzeit vor aktueller Gravidität	34
Tabelle 12: Verteilung Anzahl Stillmonate gesamt vor aktueller Gravidität	35
Tabelle 13: Übersicht zu Frühgeburten und Aborten in aktueller Schwangerschaft N=125	36
Tabelle 14: Zyklusunregelmäßigkeiten	37
Tabelle 15: Zeiträume ohne Regelblutungen	37
Tabelle 16: Verhütungspille	37
Tabelle 17: Einnahmejahre Verhütungspille	37
Tabelle 18: Art der Kinderwunschbehandlung	38
Tabelle 19: Bösartige Erkrankungen	38
Tabelle 20: Brustkrebserkrankungen in der Familie	39
Tabelle 21: Erkrankungen von Leber, Niere, Darm oder Schilddrüse	39
Tabelle 22: Erkrankungsart	39
Tabelle 23: Thromboseneigung	40
Tabelle 24: familiäre Thromboseneigung	40
Tabelle 25: Allergien	40
Tabelle 26: Milchunverträglichkeit	40
Tabelle 27: Kortisoneinnahme	40
	92

Tabelle 28: Knochenbruchanamnese	40
Tabelle 29: sportliche Betätigung qualitativ	41, 55
Tabelle 30: Sport im Sportverein	41, 55
Tabelle 31: sportliche Betätigung quantitativ (Stunden Sport pro Woche)	41, 55
Tabelle 32: Osteoporose in Verwandtschaft	41, 54
Tabelle 33: Berufe	42
Tabelle 34: Berufliche Tätigkeiten Bewegung	44
Tabelle 35: Tabakkonsum pro Tag	45
Tabelle 36: Alkoholkonsum	45
Tabelle 37: Alle QUS - Messungen gesamt (N=101)	46
Tabelle 38: QUS – Messungen im zeitlichen Verlauf (N=101)	47
Tabelle 39: Verteilung des T-Score aus dem 1.Trimenon nach WHO-Definition	50
Tabelle 40: Verteilung des T-Score aus dem 1. Trimenon nach Perzentilen	51
Tabelle 41: Verlauf QUS zwischen ausgewählten Zeitpunkten (N=101)	51
Tabelle 42: Verlauf QUS zwischen ausgewählten Zeitpunkten für Erst - und Mehrgebärende (N=24 zu N= 59)	52
Tabelle 43: Sport und Knochendichtemesswertveränderungen	57
Tabelle 44: Sport Erst - und Mehrgebärende und Knochendichtemesswert- veränderungen	57
Tabelle 45: BMI (2 Gruppen) und Ultraschallmesswertveränderungen	58
Tabelle 46: Alter (3 Gruppen) und Ultraschallmesswertveränderungen	59
Tabelle 47: Alter (2 Gruppen) und Ultraschallmesswertveränderungen	59

8 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Der Fragebogen	23
Abb. 2: Altersverteilung	32
Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Altersverteilung in 5-Schritten im 1.Trimenon	33
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung des gruppierten BMI im 1.Trimenon	33
Abb. 5: Signifikante T-Score-Veränderungen vom 2. zum 3.Trimenon	48
Abb. 6: Signifikante SI-Veränderungen jung vom 2. zum 3. Trimenon	48
Abb. 7: keine Signifikanz für Steifigkeitsindex (SI) alterskorreliert	49
	93

Abb. 8: keine Signifikanz für Z-Score	49
Abb. 9: Verlauf Steifigkeit nach Ausgangswert	50
Abb.10: Verlauf QUS zwischen ausgewählten Zeitpunkten für Erst- und Mehrfachgebärenden	53
Abb.11: T-Score-Verlauf nach Osteoporose in der Schwangerschaft	54
Abb.12: Verteilung sportliche Betätigung zwischen Erst- und Mehrgebärenden	55

9 Verzeichnis der Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
BMD	bone-mineral-density Knochendichte
BMI	Body-Mass-Index
BTT	bone-transmission-time
BUA	broadband-ultrasound-attenuation Breitband-Ultraschall-Abschwächung
Ca ⁺	Kalzium
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CTX	C-Telopeptide
DXA	dual-x-ray-absorptiometry Duale Röntgen-Absorptiometrie
div	diverse
FRAX	Fracture-Risk-Assessment-Tool
Grav	Gravidität – Schwangerschaft
ICSI	Intracelluläre Spermien-Injektion
ICTP	Carboxy-Terminal-Telopeptid von Typ 1- Kollagen
iv	intravenös
IVF	In-Vitro-Fertilization
li	links
max	Maximum
microsec	Microsekunde

min	Minimum
MS	Multiple Sklerose
mSv	milli-Sievert
N	Fallzahl
n.s.	nicht signifikant
o.ä.	oder ähnlich
p	Signifikanzschwelle
pc	post conceptionem
PINP	N-Terminale Pro-Peptide vom Typ 1-Kollagen
pm	post menstruationem
pp	post partal
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
re	rechts
SA	Standard-Abweichung
SD	Standard-Deviation
sek	sekundär
SGA	small-for-gestational-age
SI	Steifigkeitsindex
SOS	Leitungsgeschwindigkeit des Ultraschalles – speed of sound
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
tgl	täglich
tv	test value
Vit D	Vitamin D
vs	versus
WHO	World-Health-Organization
Y	years
X ²	Chi-Quadrat-Test

10 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe und Neonatologie waren in chronologischer Reihenfolge: Prof. Dr. med. H. Schmidt-Matthiesen, Prof. Dr. med. H.D. Taubert, Prof. Dr. med. E. Halberstadt, Prof. Dr. med. V. v. Loewenich, Prof. Dr. med. H. Kuhl, Prof. Dr. med. H.G. Siedentopf (ehemals UFK der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt am Main), Dr. med. P. Kramb, ehemals CA der Frauenklinik am Kreiskrankenhaus Gelnhausen (Akademisches Lehrkrankenhaus der J.W. Goethe-Universität), PD. Dr. med. A. Etzrodt, ehemals CA der Frauenklinik an den Kliniken des Hochtaunuskreises Bad Homburg v d. Höhe (Akademisches Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität, Gießen).

11 Hinweis auf Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Arbeit wurde unter dem Titel :

Hellmeyer L, Hahn B, Fischer C, Hars O, Boekhoff J, Mai er J, Hadji P

Calcaneal Quantitative Ultrasonometry (QUS) during pregnancy and lactation:
A longitudinal study

Osteoporos Int 2015, in press

eingereicht und zur Veröffentlichung angenommen.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Veränderung der Messergebnisse der
quantitativen Ultrasonometrie (QUS) am Os calcaneus
im Verlaufe der Schwangerschaft“

in der Klinik für Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung des Direktors Herrn Prof. Dr. med. Peyman Hadji ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde (oder wird) in folgenden Publikationsorganen unter dem Titel:

Hellmeyer L, Hahn B, Fischer C, Hars O, Boekhoff J, Maier J, Hadji P

Calcaneal Quantitative Ultrasonometry (QUS) during pregnancy and lactation:

A longitudinal study

Osteoporos Int 2015, in press

eingereicht und wurde zur Veröffentlichung angenommen.

Bad Vilbel, den 16.12.2016

13 Lebenslauf

Birgit Renate Lieselotte Hahn

geboren:	14.10.1958 in Marburg an der Lahn
1965 -1966	Grundschule Stadt-Allendorf / Erksdorf
1966 -1970	Grund- und Förderstufe der Ernst-Reuter-Schule, Bad Vilbel
1970 -1977	Georg-Büchner-Gymnasium, Bad Vilbel
06/1977	Abitur dort
1977-1980	Studium der Germanistik und Anglistik im Magisterstudiengang der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main
03/1981-10/1981	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilian-Universität, Würzburg
10/1981-5/1986	Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt am Main:
03/1983	Ärztliche Vorprüfung dort
03/1984	Erstes Staatsexamen dort
03/1986	Zweites Staatsexamen dort
05/1986-06/1987	Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Gelnhausen, akademisches Lehrkrankenhaus der J.-W.-Goethe-Universität, Frankfurt am Main
06/1987	Drittes Staatsexamen dort

- 4/1988 - 4/1993 Facharztausbildung an der Frauenklinik der Kliniken des Hochtaunuskreises Bad Homburg unter dem ärztlichen Leiter Herrn Priv. Doz. Dr. med. Alfred Etzrodt
- 02.06.1993 Facharztprüfung zur Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe vor der Landesärztekammer Hessen in Frankfurt am Main
- 01.10.1993 Niederlassung als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Gemeinschaftspraxis mit Frau Dr. med. Ruth Peter, Bad Vilbel
- 1/1998-3/2014 Fortsetzung der Gemeinschaftspraxis mit Frau Charlotte Sabine Fischer in Bad Vilbel
- Seit 01.04.2014 Verlegung des Praxissitzes und Fortsetzung der Tätigkeit als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Einzelpraxis in Bad Vilbel

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Peyman Hadji, zunächst Marburg, jetzt Frankfurt am Main, für die Anregung und Vergabe des Themas, die hervorragende fachliche Beratung, Betreuung und Begleitung in der Zeit der Entstehung der vorliegenden Arbeit, die ohne seine stetige Motivation und jederzeitige prompte Unterstützung kaum denkbar gewesen wäre.

Großer Dank gilt auch Herrn Priv. Doz. Dr. med. Lars Hellmeyer, der mir mit seiner fachlichen Kompetenz und zahlreichen Anregungen immer hilfreich zur Seite stand und Herrn Dr. Olaf Hars, beide Berlin, dessen stetige Beratung und Hilfestellung in statistischen Fragen ganz wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Meinen Patientinnen, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen und über einen solch langen Zeitraum zur Verfügung standen, bin ich besonders verbunden.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinem langjährigen Praxisteam, dessen unermüdliche und immer bereitwillige Unterstützung und Assistenz bei der Datenerfassung die Durchführung dieser Untersuchung überhaupt erst ermöglicht hat sowie meiner Kollegin Frau Charlotte Fischer für ihre kollegiale Begleitung.

Das Team der guten Schlossgeister des Schlosses Thannegg-Moosheim in der österreichischen Steiermark sei dankend erwähnt, unter dessen Dach über die Jahre ein maßgeblicher Teil der abschließenden schriftlichen Zusammenfassung erfolgte, für liebevolles Catering und Anteilnahme.

Abschließend, aber nicht zuletzt, bedanke ich mich bei meiner Familie: meinem Mann, Herrn Dr. med. Bernhard W. Möller, für seine fachliche und emotionale Unterstützung sowie unermüdliches Antreiben und unseren Töchtern Claire-Louise und Mia-Malou für ihre Geduld und reichliche Nachsicht mit ihrer Mutter.